



**HAL**  
open science

# Étude de la tolérance glucidique dans la cohorte réunionnaise des patients atteints de la mucoviscidose

Marie Hoarau

► **To cite this version:**

Marie Hoarau. Étude de la tolérance glucidique dans la cohorte réunionnaise des patients atteints de la mucoviscidose. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01567746

**HAL Id: dumas-01567746**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01567746v1>**

Submitted on 24 Jul 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES  
Année 2017

**N° 3070**

**Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 26 juin 2017

par Marie HOARAU

née le 04 novembre 1988 à Saint-Denis de la Réunion

**Etude de la tolérance glucidique dans la cohorte  
réunionnaise des patients atteints de la  
mucoviscidose**

Directrice de thèse

Madame le Docteur Laure HOUDON

Jury

Madame le Professeur Estelle NOBECOURT (Présidente)

Monsieur le Professeur Pascal BARAT (Rapporteur de thèse)

Madame le Professeur Bérénice DORAY

Madame le Docteur Céline TASSET

Madame le Docteur Laure HOUDON (Directrice de thèse)

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES  
Année 2017

**N° 3070**

**Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 26 juin 2017

par Marie HOARAU

née le 04 novembre 1988 à Saint-Denis de la Réunion

**Etude de la tolérance glucidique dans la cohorte  
réunionnaise des patients atteints de la  
mucoviscidose**

Directrice de thèse

Madame le Docteur Laure HOUDON

Jury

Madame le Professeur Estelle NOBECOURT (Présidente)

Monsieur le Professeur Pascal BARAT (Rapporteur de thèse)

Madame le Professeur Bérénice DORAY

Madame le Docteur Céline TASSET

Madame le Docteur Laure HOUDON (Directrice de thèse)

## **Remerciements** :

Au Professeur Estelle NOBECOURT, merci d'avoir accepté de présider ma thèse

Au Professeur Pascal BARAT, merci d'avoir accepté de rapporter ce travail et l'aide que vous m'avez apporté lors de mon passage à Bordeaux pour orienter ma formation en endocrinologie.

Au Professeur Bérénice DORAY, merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Docteur Céline TASSET, merci d'avoir accepté de juger mon travail et pour tes précisions et conseils tout au long de ce travail.

Au Docteur Laure HOUDON, un grand merci pour ton accompagnement bienveillant lors de la réalisation de ce travail ,

Un grand merci aux Docteurs Anne DUMONCEAUX et Annabelle PAYET, et à l'ensemble des équipes des CRCM de Saint-Denis et de Saint-Pierre (IDE coordinatrices et secrétaires notamment) qui m'ont expliqué leurs fonctionnements et ouvert leurs portes pour le recueil de données.

Merci à mes nouveaux co-assistants et co-chefs qui ont accepté de me libérer quelques jours pour finaliser la rédaction de ce travail et de leurs conseils avisés tant pour la thèse que pour le début de l'assistantat

Merci à Pravesh pour la traduction en anglais de l'abstract.

## **Merci aussi** :

A Maman pour tout, des petites aux grandes choses depuis bien bien longtemps, A Luc et Sarah pour vos délires fraternels. Merci à tous les trois pour votre amour et vos soutiens inconditionnels.

A André, Caroline, Isabelle et vos petites familles, pour la joie de vous avoir aussi pour famille.

A Grand-Père, Grand-Mère, Opa et Oma et aux Taties et Tontons, cousins, cousines, pour votre soutien et votre foi en moi sans faille.

Merci à Angélique, Camille, Joséphine et Mélanie pour vos profondes amitiés, vos soutiens, les discussions sérieuses et pas sérieuses, les sorties, les soirées à refaire le monde, les fous rires sous les étoiles, et tout le reste.

Merci à Fanny et Adeline d'être mes amies, pour les conversations sur n'importe quel sujet à presque n'importe quelle heure et tous vos conseils et messages de soutien notamment pendant cette période de rédaction !

A mes ami(e)s d'externat : Tiphanie, Fleur, Cécile, Solène, Clémence, Suzanne, Constance (et les autres) pour les heures de BU, de B1A , de sous-colle, et surtout tous les à côtés :les pauses, les discussions les soirées, les voyages ensemble !

A tous amis et amies scouts et guides, de Tours à la Réunion en passant par Aquitaine Nord et en particulier : Dorine, Gwen, David, Matthieu, Angélique, Joséphine, Camille, Bénédicte, Anne-Laurine, Grégory, Audrey, Grégoire, Clémence, Sylvie, Rémy, Gaëlle, François, Noro, Justine, Agnès, Mathieu, Lætitia, Benjamin, Camille, Anne-Lise, Clément, Cécile, Adeline, Nelly, Mélanie, et tous les autres que je ne peux pas citer, formateurs, co-équipiers pour un camp, un stage, jeunes, chefs et cheftaines accompagné(e)s. Vous avez mis des (belles!) couleurs sur mon chemin. Toutes les réunions, tous les week-ends, camps, stages et projets que nous avons portés ensemble ont été mon équilibre durant toutes ces années d'études. L'écoute active, la bienveillance, l'accompagnement c'est auprès de vous et avec vous que je les ai réellement appris.

Merci à tous ceux qui m'ont appris la pédiatrie, mes chefs, chefs de cliniques, et merci à mes co-internes, Lucile, Fanny, Hélène, les Parisiennes, notamment pour le travail ensemble dans les moments difficiles !

Merci à toute l'équipe du SSR pédiatrique de Saint-Pierre pour votre accueil pour mon dernier stage d'interne, je n'aurais pas pu mieux tomber ! Merci pour l'énergie et la bienveillance que vous mettez au service des patients et qui donne envie de continuer à travailler avec vous.

Merci aux amis réunionnais et à mes colocs Rémi, Manu et surtout Elodie qui m'ont supporté (dans les deux sens du terme) pendant la rédaction de tout ça !

Et à toi, Papa.

## Table des matières

Abréviations .....	7
Gradation des recommandations .....	8
I. Introduction.....	9
A. La mucoviscidose .....	9
1. Définition et physiopathologie de la mucoviscidose .....	9
2. Critères diagnostiques.....	9
3. Épidémiologie mondiale et française .....	10
4. Génétique de la mucoviscidose .....	11
5. Modalités de dépistage en France.....	13
6. Organisation de la prise en charge en France .....	13
B. Les troubles de la tolérance glucidique dans la mucoviscidose .....	14
1. Physiologie de la régulation glucidique.....	14
2. Physiopathologie des troubles de la régulation glucidique dans la mucoviscidose ..	14
3. Spécificités du diabète dans la mucoviscidose .....	17
4. Epidémiologie de l'intolérance glucidique dans la mucoviscidose .....	19
5. Facteurs de risque et de protection .....	20
6. Signes cliniques .....	23
7. Critères diagnostiques et classification de l'intolérance glucidique dans la mucoviscidose.....	23
8. Conséquences de l'intolérance et du diabète sur la morbi-mortalité dans la mucoviscidose.....	31
9. Prise en charge de l'intolérance glucidique dans la mucoviscidose.....	33
C. La Réunion, .....	42
1. Présentation de l'île .....	42
2. Spécificités ethniques .....	42
3. Epidémiologie de la mucoviscidose à la Réunion .....	42
4. Spécificités génétiques et phénotypiques de la mucoviscidose à la Réunion.....	43

D.	Intérêts et objectifs de ce travail.....	44
II.	Matériels et méthodes.....	45
A.	Type d'étude.....	45
B.	Patients .....	45
C.	Recueil des données .....	45
1.	Méthode de recueil .....	45
2.	Données recueillies.....	45
D.	Analyses statistiques .....	47
III.	Résultats .....	49
A.	Caractéristiques de la cohorte mucoviscidose à la réunion.....	49
1.	Description générale de la cohorte .....	49
2.	Génotypes .....	50
B.	Comparaison groupe tolérants, intolérants et diabétiques.....	51
1.	Les facteurs de risque .....	52
2.	Conséquences des troubles de la tolérance glucidique .....	53
3.	Influence de la mutation réunionnaise sur la tolérance glucidique .....	54
C.	Facteurs de risques liés à une HGPO pathologique .....	54
D.	Eléments de pratiques de dépistage observés à la Réunion .....	54
E.	Circonstances de diagnostic des diabétiques.....	59
F.	Prise en charge .....	61
1.	Des diabétiques.....	61
2.	Des intolérants .....	62
IV.	Discussion .....	64
A.	Epidémiologie .....	64
B.	Facteurs de risques et conséquences sur la morbidité.....	65
1.	Insuffisance pancréatique externe .....	65
2.	Age.....	65

3.	Sexe, IMC, fonction respiratoire .....	65
4.	Hépatopathie .....	66
5.	Antécédents de diabète et puberté .....	66
6.	Influence de Y122X.....	66
7.	Facteurs de risque liés à une HGPO pathologiques.....	67
C.	Dépistage .....	67
D.	Prise en charge .....	69
V.	Conclusion et perspectives .....	71
	Bibliographie .....	72



## **Abréviations**

ABC : ATP-Binding -Cassette

ADA : American Diabetes Associations

AMP cyclique : Adénosine monophosphate cyclique

ATP : Adénosine triphosphate

CFTR : Cystic-Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CPT : capacité pulmonaire totale

CRCM : Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

GIP : Glucose-dependent insulintropic peptide

GLP1 : glucagon-like-peptide 1

HAS :Haute autorité de santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HLA : Human Leucocyte Antigens

ISPAD : International society for pediatric and adolescent diabetes

OMS : Organisation mondiale de la santé

TIR : Trypsine immuno-réactive

VEMS : Volume expiratoire maximum seconde

## **Gradation des recommandations**

Nous allons citer dans notre travail des recommandations émises par des sociétés savantes . Ces recommandations ont été gradées par leurs auteurs selon le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

Grade A : Preuve scientifique établie

Grade B : Présomption scientifique

Grade C : Faible niveau de preuve scientifique

Grade E : Consensus d'experts

# **I. Introduction**

## **A. La mucoviscidose**

### **1. Définition et physiopathologie de la mucoviscidose**

La mucoviscidose est une pathologie génétique autosomique récessive par mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), qui code pour la protéine CFTR.

La mucoviscidose est la pathologie génétique apparaissant à l'âge pédiatrique, la plus fréquente dans les populations occidentales.<sup>1</sup>

La protéine CFTR est classée comme « ATP-Binding Cassette (ABC) ». Elle s'exprime au niveau apical des cellules épithéliales. Il est maintenant établi que CFTR transporte les ions chlorures à travers la membrane cellulaire et est régulée par une protéine kinase A (PKA) selon un mode AMP cyclique dépendant<sup>2</sup>. De nombreuses autres fonctions cellulaires de CFTR ont été décrites : régulation du transport trans-épithélial du sodium, régulations des canaux chlores et potassiques calcium dépendant. Elle pourrait aussi avoir d'importantes fonctions dans l'exocytose et la synthèse de molécules complexes plasmatiques<sup>2</sup>. Chez l'humain et la souris avec délétion ciblée de CFTR, l'absence de CFTR influence l'expression d'autres gènes, incluant la production des protéines importantes dans la réponse inflammatoire, le processus de maturation, le transport ionique, et la signalisation cellulaire<sup>2</sup>.

La protéine CFTR est exprimée dans l'épithélium de nombreux organes : les voies respiratoires, le pancréas exocrine, l'intestin, les organes génitaux masculins, le système hépatobiliaire, les glandes sudoripares<sup>3</sup>. L'atteinte principale de la mucoviscidose concerne le système respiratoire et le pancréas (insuffisance exocrine, puis endocrine)<sup>1</sup>

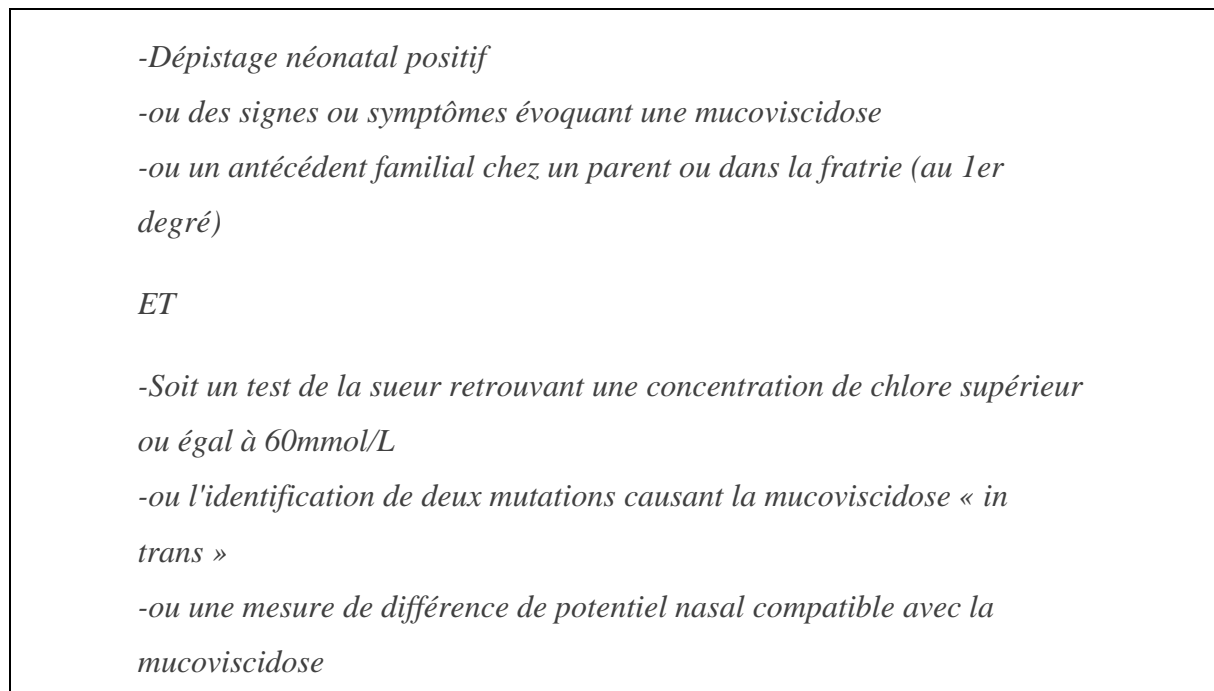
Les sécrétions qu'elles soient pancréatiques ou pulmonaires sont plus épaisses, s'évacuent moins bien, créant bouchons et inflammation. Les sécrétions respiratoires perdent également des capacités anti-inflammatoires, exposant ainsi le poumon aux infections.

Le pronostic est surtout lié à l'atteinte respiratoire.

### **2. Critères diagnostiques**

Les sociétés savantes américaines<sup>4</sup> et européennes<sup>5</sup> ont émis les mêmes critères diagnostiques et des algorithmes semblables pour définir la mucoviscidose.

Les critères diagnostiques selon Rosenfeld <sup>4</sup> sont présentés dans la Figure 1:



*Figure 1 Critères diagnostiques de la mucoviscidose*

L'algorithme proposé en Europe par De Boeck <sup>5</sup>, reprend systématiquement la notion de test de la sueur même si deux mutations de CFTR causant la mucoviscidose ont été retrouvées.

Ainsi le test de la sueur développé par Gibson et Cooke en 1959 reste l'examen de référence. Il consiste à mesurer la concentration de chlore sudoral. Une sueur normale a une concentration en chlore inférieure à 60mmol/L. Un chlore sudoral supérieur à 60mmol/L en l'absence de mucoviscidose est très rare. Un chlore sudoral inférieur à 30mmol/L élimine une mucoviscidose.

Le test peut être réalisé à partir d'une dizaine de jours de vie et de 3 kilos, diverses situations peuvent obliger à retarder un test de la sueur : un enfant présentant une pathologie aiguë, une déshydratation, de l'eczéma, de l'œdème ou recevant une oxygénothérapie. Les corticoïdes systémiques et les œdèmes peuvent baisser les concentrations en chlore sudoral <sup>5</sup>.

### 3. Épidémiologie mondiale et française

La mucoviscidose est la pathologie génétique la plus fréquente dans les pays occidentaux. La prévalence est variable selon les pays. La prévalence en Europe n'est pas exactement connue, mais se trouverait entre 1/8 000 et 1/10 000 individus <sup>1</sup>.

En France, le dépistage néonatal <sup>6</sup> et la mise en place d'un registre national pour la mucoviscidose <sup>7</sup> nous donnent les chiffres suivants :

En 2015, 6585 patients atteints d'une mucoviscidose ont été recensés, dont 6547 patients ont été vus dans un centre de référence de la mucoviscidose <sup>7</sup>. Parmi ces 6547 patients, 52.1 % étaient des hommes et 47.9 % des femmes ; 46,3 % avaient moins de 18ans, et 53.7 % étaient des adultes. En 2015, l'âge moyen des patients était de 21.3 ans contre 16,8 ans en 2006 <sup>7</sup> Depuis 2013, les adultes sont plus nombreux que les enfants et adolescents, cette évolution ainsi que le recul de l'âge moyen signent les progrès thérapeutiques et l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose .

L'incidence de la mucoviscidose en 2015 en France révélée par le dépistage néonatal est de 1/4951 avec un indice de confiance à 95% (IC95%) de [1/5859 ; 1/4287]. L'incidence globale depuis le début du programme de dépistage de 2002 à 2015 est de 1/4936 IC95% : [1/5151 ;1/4738].

Notons qu'il faut ajouter quelques faux-négatifs à ce dépistage néonatal.<sup>6</sup>

#### 4. Génétique de la mucoviscidose

Le gène CFTR est situé sur le bras long du chromosome 7. Il mesure approximativement 180000 paires de bases. Il existe plus de 1000 mutations de CFTR associées à la mucoviscidose<sup>2</sup>

##### a) Classification des mutations

Les mutations sont classées selon le mécanisme qui cause la maladie. Ces différentes classes sont présentées dans la Figure 2. Ces différents mécanismes expliquent des phénotypes de la maladie qui peuvent être différents, par exemple les mutations de classe 4, permettent la conservation d'une petite activité de transport de chlore et sont liées à un phénotype moins sévère<sup>2</sup>.

*Classe 1 : Absence de synthèse*  
*Classe 2 : Défaut de maturation et dégradation prématurée de la protéine*  
*Classe 3 : Défaut de régulation comme diminution de la liaison de l'ATP*  
*Classe 4 : Défaut du transport du chlore*  
*Classe 5 : Réduction du nombre de transcrits CFTR par anomalies du promoteur ou d'épissages*  
*Classe 6 : Diminution de la stabilité de la protéine au niveau de la surface cellulaire et accélération du turn-over*

Figure 2 Classification des mutations de CFTR

b) Mutations les plus fréquentes en France

La mutation de loin la plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord est F508del. Il s'agit d'une mutation de classe 2. Elle est rencontrée chez 83.3% des patients en France <sup>7</sup>, loin devant la mutation G542X, la seconde, présente chez seulement 5.4% des patients. Le Tableau 1 reprend la prévalence des 15 mutations les plus fréquentes en France.<sup>7</sup>

Tableau 1. Prévalence des 15 mutations les plus fréquentes en France

Mutations	Nombre de patients porteurs d'au moins un allèle	Proportion (en %)
F508del	5453	83.3
G542X	353	5.4
N1303K	279	4.3
2789+G→A	159	2.4
1717-1G→A	136	2.1
R117H	130	2.0
R553X	120	1.8
G551D	113	1.7
W1282X	92	1.4
3849+10kbC→T	88	1.3
3272-26A→G	80	1.2
Y122X	74	1.1
L206W	71	1.1
D1152H	69	1.1

## 5. Modalités de dépistage en France

En France, un dépistage néonatal de la mucoviscidose a été généralisé depuis 2002. Il repose sur le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) sur une goutte de sang séchée prélevée au 3ème jour. En cas d'une TIR élevée, il est réalisé l'étude du gène CFTR (détection de 30 mutations)<sup>8</sup> Si deux mutations sont identifiées : le nouveau-né est alors convoqué dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) pour confirmation du diagnostic par évaluation clinique et test de la sueur. Si une seule mutation est identifiée, un test de la sueur est réalisé dans un centre spécialisé. Si aucune mutation n'est retrouvée, un contrôle de la TIR est effectuée à J21, la persistance d'une TIR élevée conduira à la réalisation d'un test de la sueur en centre spécialisé<sup>9</sup>. La Figure 3 issue de la Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>8</sup> reprend de façon détaillée l'algorithme de dépistage utilisé en France.

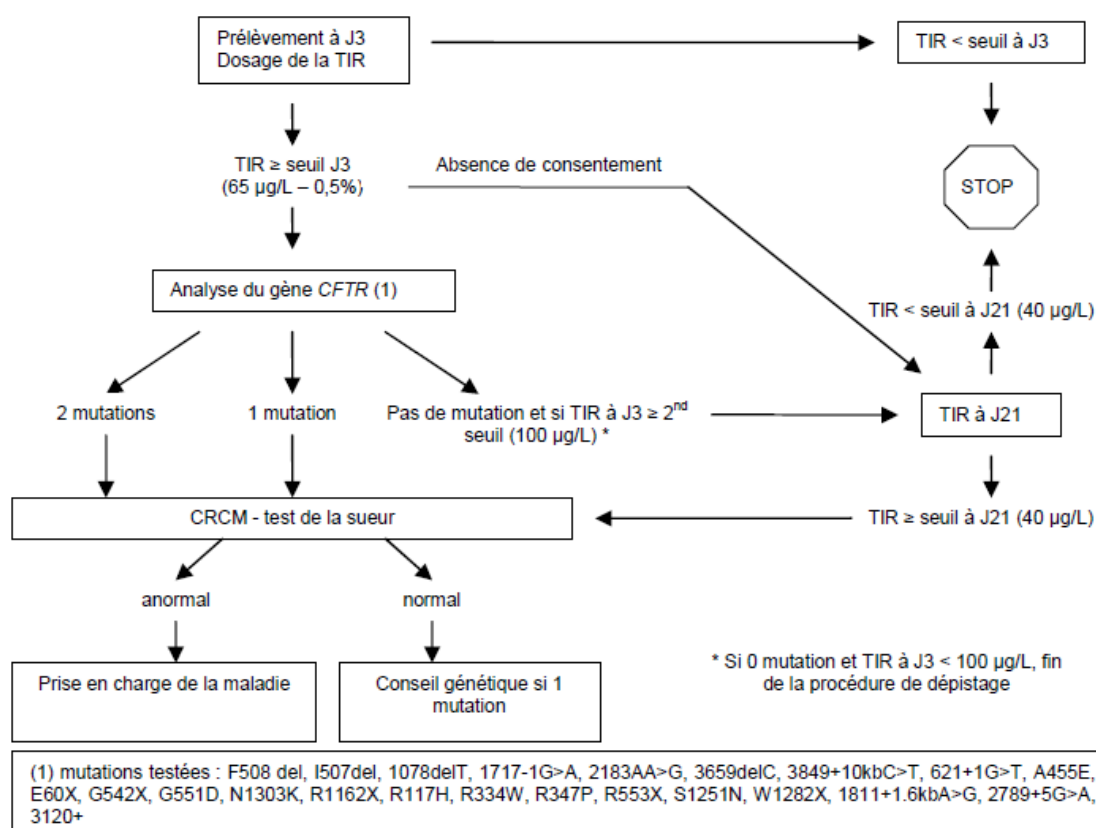


Figure 3 Algorithme de dépistage en France selon l'HAS

## 6. Organisation de la prise en charge en France

En France, la prise en charge de la grande majorité des patients atteints de mucoviscidose se fait dans des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM). Un CRCM

est un regroupement de compétences autour de la mucoviscidose, c'est un centre où le diagnostic est posé et où le patient est suivi régulièrement. Le CRCM est en charge du diagnostic, du suivi, du soutien et de la prise en charge médicale des patients. Il existe quelques centres, non CRCM qui suivent des patients. En pratique il existe en France 49 CRCM soit pédiatriques, soit adultes soit mixtes, dont 2 à la Réunion. <sup>8</sup>

## B. Les troubles de la tolérance glucidique dans la mucoviscidose

### 1. Physiologie de la régulation glucidique

L'insuline, seule hormone hypoglycémisante est sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques. L'insuline joue un rôle essentiel dans la glycorégulation et la synthèse protéique des muscles striés.

Le principal stimulant de la sécrétion de l'insuline est le glucose. L'insulinosécrétion se fait en deux phases.

Dans la première phase, l'augmentation de la glycémie entraîne une cascade de réaction intracellulaire permettant in fine l'exocytose d'insuline. Ce premier pic d'insuline a lieu au bout de 60 minutes lors de l'absorption orale de glucose, et de 10 min lors d'une injection intravasculaire de glucose. Le premier pic d'insuline est suivi par une augmentation plus lente de l'insulinosécrétion. L'insulinosécrétion après une prise orale de glucose est meilleure qu'après l'injection intravasculaire d'une même dose de glucose, mettant en évidence le rôle de l'appareil digestif dans la glycorégulation. Les incrétines en particulier GLP1 (glucagon-like-peptide 1) et GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide) sont sécrétées par les cellules L intestinales. Elles viennent via leur récepteur sur la cellule  $\beta$ , stimuler l'insulinosécrétion induite par l'hyperglycémie. L'effet « incrétines » pourrait augmenter de 50 à 70 % la réponse insulinique totale .<sup>10,11</sup>

### 2. Physiopathologie des troubles de la régulation glucidique dans la mucoviscidose

Divers mécanismes non complètement élucidés expliquent l'apparition de troubles de la régulation glucidique dans la mucoviscidose. Le principal mécanisme est l'apparition d'un déficit de l'insulinosécrétion d'une part par destruction des îlots de Langerhans du fait d'une fibrose et d'une infiltration graisseuse pancréatique, d'autre part par un rôle direct de CFTR dans



l'insulinosécrétion et enfin par la baisse de l'« effet incrétine ». La sensibilité à l'insuline des cellules cibles de l'insuline est également souvent modifiée

a) *Destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques*

L'autopsie des patients porteurs d'un diabète lié à la mucoviscidose montrait la réduction importante de la quantité de cellules  $\beta$ <sup>12</sup>. L'accumulation de mucus et de sécrétions hautement concentrées dans les canaux pancréatiques conduit à une obstruction, une fibrose progressive, une infiltration graisseuse et à un dépôt amyloïde dans les îlots de Langerhans. Ces dépôts et /ou une réduction de la perfusion des îlots pourrait conduire à l'apoptose des cellules  $\beta$ .

Une hypothèse récente propose que l'augmentation du stress oxydatif et l'accumulation de protéines CFTR malformées dans le réticulum endoplasmique des cellules  $\beta$  pourrait conduire au stress et à l'apoptose de la cellule<sup>13</sup>.

b) *Rôle direct de CFTR dans insulinosécrétion*

Une étude sur les furets a montré un défaut de l'insulinosécrétion in vitro sur la culture d'îlots de cellules  $\beta$  de nouveau-nés knock-out pour CFTR, suggérant une dysfonction intrinsèque de la cellule  $\beta$  CFTR knock-out et donc un rôle direct de CFTR dans l'insulinosécrétion<sup>14</sup>. Plus récemment, Bellin et al, ont étudié la réponse à l'HGPO (hyperglycémie provoquée per os) chez des 5 patients porteurs de la mutation G551 D traités par Ivacaftor, un potentialisateur de CFTR qui permet de corriger l'inactivation de CFTR. L'étude a montré une augmentation de la réponse insulinique lors de l'HGPO chez tous les patients hormis un, présentant un diabète depuis longtemps. Ce résultat sur une petite étude suggère lui aussi un rôle direct de CFTR dans l'insulinosécrétion<sup>15</sup>.

c) *Rôles des incrétones*

De façon physiologique, les incrétones GLP 1 et GIP sont sécrétées en réponse à l'ingestion de nutriments et vont venir moduler l'insulinosécrétion. L'absorption de graisses notamment stimule la sécrétion de GLP-1 et GIP (effet qui nécessite l'hydrolyse des graisses). Il a été montré une sécrétion de base et post-prandiale plus faible de GLP -1 et de GIP chez les patients avec mucoviscidose<sup>16,17</sup>. Sous l'effet de la supplémentation en enzymes pancréatiques, la sécrétion de GLP 1 se normalise mais la sécrétion de GIP reste significativement plus basse [13]. Dans l'étude d'Hillman, c'est la sécrétion de GLP-1 active qui était significativement plus basse, la concentration totale de GLP-1 n'était pas différente entre sujets avec mucoviscidose

et sujets sains, suggérant un rôle de la peptidylpeptidase-IV (DPP-IV) qui inactive le GLP 1 dans l'apparition des troubles glycémiques dans la mucoviscidose <sup>16</sup>.

d) Déficit précoce et évolution de la tolérance glucidique : notion de continuum

De nombreuses études ont mis en évidence une baisse de la réponse insulinique chez les patients atteints de mucoviscidoses non intolérants glucidiques. La perte de fonction des cellules  $\beta$  est donc un phénomène continu.

Dans son étude prospective sur 5 ans, Lannig a noté que dans le groupe des patients pour lesquels les HGPO étaient classées comme normales pendant les 5 ans, les glycémies (à jeun et post-prandiales) et l'HbA1c (hémoglobine glyquée) augmentaient, accréditant la théorie selon laquelle la fonction des cellules  $\beta$  se détériorent progressivement dans la mucoviscidose.<sup>18</sup>

Dans l'étude de Kuo, étudiant la sécrétion d'insuline et d'incrétines après prise d'un repas riche en graisse chez 5 patients porteurs d'une mucoviscidose non diabétiques, l'excursion glycémique post-prandiale était significativement plus importante avec une sécrétion d'insuline moindre chez les sujets porteurs d'une mucoviscidose que chez les témoins même lors de la supplémentation en enzymes pancréatiques <sup>17</sup>.

Ainsi, les troubles de la tolérance glucidique dans la mucoviscidose sont un continuum allant de troubles de la fonction de la cellule  $\beta$  sans retentissement sur les glycémies au diabète avec hyperglycémie à jeun, en passant par différents stades d'intolérance glucidique<sup>19,20</sup>. Cependant si l'intolérance glucidique est un facteur de risque de l'apparition d'un diabète, tous les intolérants ne deviennent pas diabétiques. En 2003, Lombardo avait étudié prospectivement pendant 13 ans, 14 patients insuffisants pancréatiques externes. Au début de l'étude, 10 étaient normo-tolérants et 4 intolérants glucidiques selon leur HGPO, 13 ans plus tard, parmi les 4 intolérants 3 étaient devenus diabétiques, et parmi les 10 normo-tolérants, 2 étaient devenus intolérants ou diabétiques <sup>21</sup>.

e) Le rôle de l'insulinorésistance

Le rôle de l'insulinorésistance dans l'apparition des troubles glucidiques dans la mucoviscidose est discuté. Mohan, lui n'a trouvé aucune différence de la sensibilité entre normo-tolérants, intolérants et diabétiques<sup>22</sup>. Des études ont montré une augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline dans la mucoviscidose, il est supposé qu'il s'agit d'un mécanisme d'adaptation à la baisse de l'insulinosécrétion <sup>23</sup>, cependant chez les patients diabétiques, il était

observé une diminution de la résistance périphérique à l'insuline<sup>23</sup>. Au cours de sa vie le patient atteints de mucoviscidose va connaître des périodes d'augmentation de l'insulinorésistance : puberté, pathologies aiguës, ou prise de corticoïdes oraux notamment<sup>10</sup>. L'ensemble des données montre que la sensibilité à l'insuline est préservée chez les patients non diabétiques, mais qu'une modeste résistance à l'insuline est présent dans le cadre du diabète<sup>11</sup>.

### 3. Spécificités du diabète dans la mucoviscidose

#### a) Différence et similitudes avec diabètes type 1 et 2

Le diabète lié à la mucoviscidose est classé dans « autres formes de diabètes » dans la classification de l'ADA (American Diabetes Association). Il présente des similitudes avec le diabète de type 1, notamment le mécanisme principal d'insulinopénie bien que les acidocétoses soient rares<sup>11,24</sup>. Il y a aussi de nombreuses différences.

Konrad, a comparé les patients atteints de diabète de type 1, de type 2 et lié à la mucoviscidose à partir du registre allemand et autrichien des diabètes, d'une part chez les patients pédiatriques ( 381 diabétiques liés à la mucoviscidose versus 46846 diabétiques de type 1)<sup>24</sup> et d'autre part chez les patients adultes ( 401 diabétiques liés à la mucoviscidose versus 32409 diabétiques de type 1 et 185626 diabétiques de type 2)<sup>25</sup>. Des différences significatives ont été trouvées sur l'âge de début (dans le diabète lié à la mucoviscidose plus tardif que dans le diabète de type 1, mais plus précoce que dans le diabète de type 2), la taille, le poids et le BMI plus faibles dans le diabète lié à la mucoviscidose. Une différence de sexe ratio a aussi été observée avec un sexe ratio en faveur des femmes dans le diabète lié à la mucoviscidose. Par contre, il n'y avait pas de différence concernant les complications microvasculaires chez les adultes. Une comparaison entre diabète de type 1, diabète de type 2 et diabète lié à la mucoviscidose est réalisée dans le Tableau 2

Tableau 2: Comparaison des diabètes de type 1, de type 2 et lié à la mucoviscidose

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète lié à la mucoviscidose
Prévalence	0.2%	11%	35 % (parmi la population de patients atteints de mucoviscidose)
Début	Souvent aigu	Insidieux	Insidieux
Acidocétose	Fréquente	Rare	Rare
Age de début	Enfance	Adulte	18-24ans
Corpulence	Normale	Surpoids/Obésité	Normal/Dénutrition
Syndrome métabolique	Non	Oui	Non
Insulinosécrétion	Quasi-absente	Variable	Basse
Insulinorésistance	Parfois augmentée	Très augmentée	Parfois augmentée
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Oui
Complications macrovasculaires	Oui	Oui	Non
Cause du décès	Cardiovasculaire	Cardiovasculaire	Pulmonaire
Incrétines	Sécrétion normale	Sécrétion normale ou diminuée	Sécrétion diminuée, normalisée avec la supplémentation en enzymes pancréatiques
Prédispositions génétiques	HLA D3-D4	TCF7L2	TCF7L2

Tableau inspiré de ceux des articles de Moran<sup>19</sup> et Kelly<sup>11</sup>

*b) Liens avec les diabètes de type 1 et 2*

En 2016, Konrad a étudié grâce aux registres allemand et autrichien des diabètes, la présence d'anticorps anti-cellules  $\beta$  parmi les 837 patients présentant un diabète lié à la mucoviscidose. Des anticorps ont été retrouvés chez 72 patients soit 8.6% des patients (contre 4.6% dans la

population générale). Chez les patients présentant des anticorps positifs, l'âge de début de diabète était plus précoce, la dose d'insuline était plus importante, le nombre de patients traités par pompe à insuline était plus important, l'HbA1c était plus haute, enfin les hypoglycémies sévères et les acidocétoses étaient plus fréquentes. Le typage HLA n'était pas renseigné chez suffisamment de patients pour pouvoir en tirer des conclusions.<sup>26</sup>

En 2009, Blackman par une étude dans 539 fratries a mis en évidence l'augmentation du risque de diabète lié à la mucoviscidose chez les patients avec antécédents familiaux de diabète de type 2 au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré avec un odd ratio à 3.1. Le gène de susceptibilité au diabète de type 2, TCF7L2, est notamment lié à un risque plus important de diabète lié à la mucoviscidose<sup>27</sup>. En 2013, ce lien est confirmé par une étude d'association pangénomiques (Genome-wide associated studies), il est retrouvé un lien avec 4 autres gènes de susceptibilité du diabète de type 2 (CDKAL1, CDKN2A/B et IGF2BP2)<sup>28</sup> Cependant la présence d'antécédents familiaux de diabète comme risque au développement d'un diabète lié à la mucoviscidose n'est pas retrouvé dans toutes les études qui se sont intéressés à ce critère, en 1993 Lanng ne trouve pas de lien entre troubles de la tolérance glucidique et antécédents familiaux de diabète au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> dans sa cohorte de 223 patients<sup>29</sup>.

#### 4. Epidémiologie de l'intolérance glucidique dans la mucoviscidose

Le diabète est une des complications extra-pulmonaires la plus fréquente lié à la mucoviscidose.

Il existe peu de données sur l'ensemble des troubles de la tolérance glucidique, les données d'épidémiologie portent le plus souvent sur le diabète, probablement parce que les critères de diagnostic du diabète sont plus consensuels que ceux de l'intolérance.

L'intolérance glucidique puis le diabète dans la mucoviscidose a une prévalence qui augmente avec l'âge.

On note donc une augmentation de la prévalence du diabète d'abord du fait de l'augmentation de l'espérance de vie et donc du vieillissement de la population des personnes porteuses d'une mucoviscidose et ensuite du fait d'un diagnostic plus précoce et plus systématique.

En 1994, Lanng, a étudié l'épidémiologie des troubles de la tolérance glucidique dans la cohorte danoise, sur 311 patients porteurs d'une mucoviscidose, 278 ont été classés selon leur profil de tolérance glucidique : il a été retrouvé une intolérance glucidique chez 38 patients (13,7 %) et un diabète chez 41 patients (14,7%)<sup>30</sup>

Cependant dans cette étude vieille de plus de 20 ans, l'âge médian des patients était de 12 ans (âge compris entre 2 et 41 ans) aussi peut-on supposer avec le vieillissement de la population et le développement du dépistage que ces chiffres sous-estiment la situation actuelle.

En septembre 2008 dans la cohorte du Minnesota, on comptait 33% de diabétiques, 2% chez les moins de 10 ans, 19% chez les 11-17ans, et 43% chez les plus de 18 ans<sup>31</sup>

En France, le registre national de la mucoviscidose retrouve des plus chiffres plus faibles en 2015. La prévalence globale était de 18,2 %. Le diabète lié à la mucoviscidose concernait 2.5% des 5-9ans, 9.6 % des adolescents de 10 à 19 ans, et 31,4 % des 20 ans et plus<sup>7</sup>. La différence de prévalence globale entre la France et le Minnesota peut-être expliquée par une répartition différente en fonction des tranches d'âge en effet les 20ans et plus représentaient 48.6% de la population française étudiée par le registre, alors que les plus de 18ans représentaient 68% de la cohorte du Minnesota.

Dans son étude de suivi de cohorte entre 1996 et 2005 à partir du registre britannique de la mucoviscidose, Adler a trouvé une incidence de diabète lié à la mucoviscidose annuelle de 3.5%<sup>32</sup>.

L'augmentation des prévalences constatée avec le temps est aussi due à la mise en place d'un dépistage plus systématique ainsi une étude australienne a identifié une augmentation de l'incidence dix fois plus importante depuis la mise en place du dépistage par HGPO annuelle à partir de 6 ans passant de 2 pour 1000 personnes-années en 2000 à 20 pour 1000 personnes-années en 2008<sup>33</sup>. On note le même phénomène en France, l'association Vaincre la Mucoviscidose, via son registre national note en 2003 une prévalence du diabète lié à la mucoviscidose de 17 % chez les 15-40 ans, en 2014 il était quasi double : 27%<sup>9</sup>.

## 5. Facteurs de risque et de protection

### a) Génétique : mutation de CFTR

Comme expliqué plus haut dans le paragraphe concernant la physiopathologie du diabète lié à la mucoviscidose, CFTR semble jouer un rôle direct dans l'insulinosécrétion des cellules  $\beta$ . Aussi assez logiquement, une mutation de CFTR plus sévère sur le plan fonctionnel est un facteur de risque de diabète. Les mutations de CFTR de classe 1 et 2 ont été retrouvées comme des facteurs de risque de diabète lié à la mucoviscidose dans une analyse multivariée permettant de s'affranchir des autres facteurs confondant tels que l'âge, le sexe et l'insuffisance pancréatique dans une étude anglaise basée sur le registre de la mucoviscidose<sup>32</sup>.

b) Prédisposition génétique type 1 et 2

Comme nous l'avons déjà développé précédemment, il existe des preuves de liens épidémiologiques et génétiques du diabète lié à la mucoviscidose avec le diabète de type 1 et de type 2, bien que le lien ne soit pas retrouvé dans toutes les études. Il est donc difficile à l'heure actuelle de quantifier exactement le poids de ce facteur de risque sur le développement d'un trouble glucidique dans la mucoviscidose.

c) Sexe

Le sexe féminin apparaît comme facteur de risque de diabète lié à la mucoviscidose dans plusieurs études<sup>24,31-36</sup>. Parfois l'observation ne se fait pas dans toutes les tranches d'âge. Dans l'étude d'Adler par exemple, la différence d'incidence ne se retrouve qu'avant 40 ans<sup>32</sup>. Il a été suggéré le rôle de la puberté, plus précoce chez les filles, pour expliquer ce phénomène. mais ceci peut expliquer la différence constatée avant 10 ans, mais la différence persiste au cours de la puberté<sup>32</sup>. Konrad évoque également le rôle des œstrogènes et des leurs récepteurs dans la régulation glycémique pour expliquer cette prédominance féminine<sup>24</sup>.

d) Age

Il est bien établi que l'incidence de la mucoviscidose augmente avec l'âge<sup>9,18,31,34,36</sup>. Dans l'étude longitudinale de Marshall concernant 8247 patients de plus de 13 ans, l'âge moyen du groupe des patients atteints de diabète lié à la mucoviscidose était plus élevé (25.9 ans) que le groupe non atteint (22.5 ans)<sup>34</sup>.

Ceci s'explique aisément par le mécanisme physiopathologique principal de destruction progressive des cellules  $\beta$ .

Il a ainsi pu être calculé une augmentation du risque selon les années : l'incidence annuelle a été reportée augmentant de 5% par an pour les patients de plus de 10 ans et de 9.3% par an chez les plus de 20 ans au Danemark<sup>18</sup>.

e) Insuffisance pancréatique externe

L'insuffisance pancréatique externe a été retrouvée comme facteur de risque de développement d'un diabète lié à la mucoviscidose dans plusieurs études et depuis longtemps<sup>32,34,37</sup>. Le lien entre atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose était déjà mise en évidence en 1984 par Geffner<sup>37</sup>. Dans l'étude de Marshall en 1998 concernant 8247 patients

de plus de 13ans, 15% des patients présentant une insuffisance pancréatique externe avaient également un diabète, contre 5.7% chez les suffisants pancréatiques <sup>34</sup> .

Soave et al ont mis en évidence un lien causal entre atteinte exocrine dans la mucoviscidose évaluée via la valeur de la trypsine immuno-réactive à la naissance et le développement postérieur d'un diabète lié à la mucoviscidose <sup>38</sup>.

f) Atteinte hépatique

L'hépatopathie est une autre des complications pouvant être associée à la mucoviscidose. Les critères diagnostiques d'hépatopathie liée à la mucoviscidose sont exposés dans la Figure 4 <sup>39</sup> . Le diabète lié à la mucoviscidose est plus fréquent chez les patients présentant une hépatopathie liée à la mucoviscidose <sup>40</sup>. On peut toutefois supposer que cela est confondu avec des mutations plus sévères qui mènent d'une part à un phénotype plus sévère sur le plan hépatique d'autre part à un diabète lié à la mucoviscidose<sup>10</sup>. Cependant dans son étude Adler, a trouvé un lien entre atteinte hépatique et diabète lié à la mucoviscidose y compris dans l'analyse multivariée comprenant les classes de mutation <sup>32</sup>.

*Histologie hépatique positive (Cirrhose biliaire focale , cirrhose multilobaire) Ou*  
*Au moins deux des critères suivants sur au moins deux consultations successives sur une période d'un an*

- *hépatomégalie (rebord hépatique >2 cm en dessous du bord costal sur la ligne médioclaviculaire ) confirmée par échographie*
- Deux anomalies sériques des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, ou gamma GT)*
- Anomalies échographiques autres que l'hépatomégalie (augmentation ou hétérogénéité de l'échogénicité, nodules, bords irréguliers, splénomégalie)*

Figure 4 : Critères diagnostiques de l'hépatopathie liée à la mucoviscidose

g) Situations à risque : exacerbation respiratoire, corticothérapie systémique, introduction d'une nutrition entérale, grossesse, greffe

Au cours de l'évolution de sa pathologie, le patient porteur d'une mucoviscidose va rencontrer diverses situations favorisant l'apparition de troubles de la régulation glycémique tels qu'une



infection aigue, une corticothérapie systémique <sup>19,32</sup>, ou encore lors d'une supplémentation nutritionnelle comme une nutrition entérale continue <sup>19,41</sup> ou une grossesse <sup>10</sup>.

La greffe pulmonaire est également une situation dans laquelle les troubles de la tolérance glucidique peuvent souvent se révéler avec notamment l'utilisation de thérapeutiques hyperglycémiantes comme la corticothérapie ou les inhibiteurs calcineuriques utilisés comme anti-rejets (ciclosporine, tacrolimus) <sup>19,42</sup>. Le registre français de la mucoviscidose retrouve un diabète chez 60% des greffés <sup>7</sup>.

## 6. Signes cliniques

Le diabète lié à la mucoviscidose se développe insidieusement. La majorité des patients ne présentent pas de symptomatologie. Cependant des signes peuvent s'observer <sup>19</sup>, ils sont présentés dans la Figure 5 : Signes cliniques du diabète lié à la mucoviscidose Figure 5.

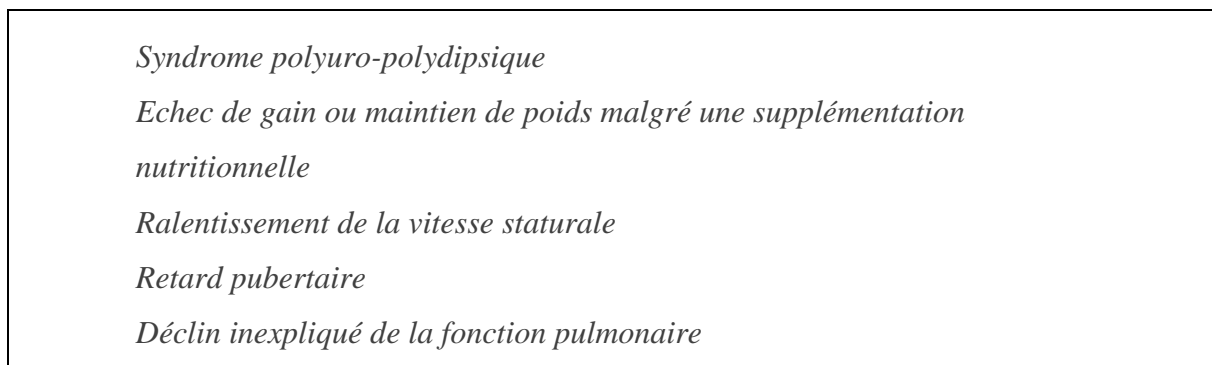


Figure 5 : Signes cliniques du diabète lié à la mucoviscidose

Les acidocétoses sont rares le plus souvent grâce à la persistance d'une sécrétion endogène d'insuline <sup>19</sup>

## 7. Critères diagnostiques et classification de l'intolérance glucidique dans la mucoviscidose

### a) Critères diagnostiques généraux du diabète et intolérance glucidique

Les critères publiés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour le diagnostic de diabète et les autres troubles de la tolérance glucidique en 2016 <sup>43</sup> sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 Critères diagnostiques du diabète et des intolérances glucidiques selon l'OMS

	Glycémie plasmatique veineuse mmol/L (mg/dL)	
<b>Diabète</b>		
A jeun	≥ 7.0 (≥ 126)	Ou
Ou 2 heures après charge en glucose	≥ 11.1 (≥200)	Ou
Ou HbA1c	≥ 6.5%	
<b>Intolérance au glucose (ITG)</b>		
A jeun	<7.0 (<126)	Et
Et 2 h après charge en glucose	≥7.8 (140)	
<b>Troubles de la glycémie à jeun</b>		
A jeun	≥ 6.1 (≥110) et < 7.0 (126)	Et
Et 2h après charge en glucose	<7.8 (<140)	

*Glycémie sur plasma de sang veineux 2 heures après ingestion de 75g de charge en glucose  
Chez les personnes asymptomatiques, un test positif pour le diabète sera répété un autre jour.*

L'ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) <sup>44</sup> et l'American Diabetes Association (ADA) <sup>45</sup> retiennent les critères diagnostiques présentés dans la Figure 6 pour le diagnostic de diabète :

<p><i>-Symptômes classiques du diabète ou crise d'hyperglycémie avec concentration de glucose plasmatique supérieure ou égale à 11.1mmol/L (200mg/dL) ou</i></p> <p><i>-Glycémie à jeun supérieure ou égale à 7.0 mmol/L (126mg/dL). Le jeûne est défini par l'absence de prise calorique pendant au moins 8h. ou</i></p> <p><i>-Glycémie à H2 d'une HGPO supérieure ou égale à 11.1mmol/L (200mg/dL)</i></p> <p><i>-HbA1c supérieure ou égale à 6.5%</i></p>
---

Figure 6 : Critères diagnostiques du diabète selon l'ADA et l'ISPAD

L'ADA précise également les critères diagnostiques de prédiabète <sup>45</sup>, présentés dans la Figure 7 :

*HbA1c comprise entre 5.7 et 6.4 %*

*Glycémie à jeun comprises entre 5.6 et 6.9 mmol/L (100 et 125mg/dL)*

*Glycémie à H2 d'une HGPO comprise entre 7.8 et 11.0mmol/L (140 et 199 mg/dL)*

*Figure 7 : Critères diagnostiques de prédiabète selon l'ADA*

*b) Critères diagnostiques du diabète dans la mucoviscidose*

Le diabète lié à la mucoviscidose est un spectre d'anomalies progressives de la tolérance glucidique définie par une HGPO standard <sup>19</sup>. Les critères d'interprétation de l'HGPO dans la mucoviscidose sont présentés dans le Tableau 4

*Tableau 4 Critères d'interprétation de l'HGPO dans la mucoviscidose*

Catégories	Glycémie à jeun (mmol/L(mg/dL))	Glycémie à H2 (mmol/L (mg/dL))	Glycémies intermédiaires (mmol/L(mg/dL))
Tolérance normale	<7 (<126)	<7.8 (< 140)	<11.1 (< 200)
Tolérance indéterminée	<7 (<126)	<7.8 (< 140)	≥11.1(≥ 200)
Intolérance	<7 (<126)	7.8 -11.1(140-199)	
Diabète sans hyperglycémie à jeun	<7 (<126)	≥11.1 (200)	
avec hyperglycémie à jeun	≥7 (≥126)		
Diabète gestationnel	≥5.1 (≥91)	≥8.5 (153)	≥10 (≥ 180)

Concernant le diagnostic du diabète lié à la mucoviscidose, l'ISPAD formule les recommandations suivantes en 2014<sup>19</sup> :

*Le début du diabète est défini à la date où une personne présente pour la première fois les critères de diagnostic de diabète, même si l'hyperglycémie s'estompe ultérieurement. (Grade E, Consensus)*

*Pendant une période d'état de santé de base stable le diagnostic peut être fait selon les critères standard de l'American Diabetes Association (Grade E, consensus)*

*Le diagnostic de diabète lié à la mucoviscidose peut être porté chez les patients avec une pathologie aiguë si la glycémie à jeun supérieure ou égale à 7.0 mmol/L(126mg/dL) ou la glycémie post-prandiale à 2 heures supérieure ou égale à 11.1mmol/L (200mg/dL) persistent plus de 48h (Grade E, Consensus)*

*Les patientes porteuses d'une mucoviscidose avec un diabète gestationnel ne sont pas considérées comme ayant un diabète lié à la mucoviscidose, mais nécessiteront un dépistage 6 à 12 semaines après la fin de leur grossesse. (Grade E, Consensus)*

*La distinction entre diabète lié à la mucoviscidose avec ou sans hyperglycémie à jeun n'est pas nécessaire. (Grade B)*

c) Stratégie diagnostique du diabète dans la mucoviscidose

(1) Recommandations du dépistage internationales et françaises

L'ISPAD a émis des recommandations concernant la prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose chez les enfants et les adolescents en 2014 et l'ADA<sup>46</sup> en 2015 a émis les mêmes, ces recommandations sont les suivantes :

*L'utilisation de l'HbA1c comme test de dépistage n'est pas recommandée (Grade B)*

*Le dépistage doit être réalisé en utilisant une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale de 2h avec 75 g (ou 1.75g/kg) de glucose. (Grade E, Consensus)*

*Le dépistage annuel doit débuter à l'âge de 10 ans pour tous les patients pour tous les patients qui n'ont pas de diabète (Grade B)*

En France, dans le protocole national de diagnostic et de soins concernant la mucoviscidose rédigé en 2006, l'hyperglycémie provoquée per os est indiquée chez l'insuffisant pancréatique à partir de 10 ans ou avant en cas de symptômes ; elle est répétée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 15 ans, puis tous les ans au-delà de l'âge de 15 ans. <sup>47</sup>

## (2) HGPO

### (a) Conditions de réalisation

Dans les recommandations internationales, l'HGPO reste le gold standard pour la détection des troubles de la tolérance glucidique dans la mucoviscidose. Elle doit être réalisée dans les conditions suivantes décrites par l'OMS <sup>48</sup>.

*La charge de glucose doit être administrée un matin après au moins 3 jours de régime non restrictif (au moins 150g de glucides par jour) et d'activité physique normale. Le test doit être précédé d'une nuit de jeûne de 8 à 14 heures pendant laquelle de l'eau peut être bue. La consommation de tabac est interdite pendant le test. La charge en glucide consiste en l'absorption de 75g de glucose dans 250 à 300 mL d'eau en moins de 5 minutes. Pour les enfants, la charge est de 1.75g de glucose/kg sans dépasser 75g.*

Les glycémies voire les insulïnémies seront mesurées au moins avant la charge (T0) et 120 minutes après l'ingestion de la charge en glucose (T120). Il est aussi possible de les mesurer à 30, 60 et 90 minutes (T30, T60 et T 90). L'interprétation se fait classiquement selon les chiffres décrits plus haut dans notre travail, ces chiffres sont ceux qui définissent diabète et prédiabète selon l'OMS et l'ADA.

### (b) Limites de l'HGPO

L'HGPO a été initialement développée pour détecter les troubles de la tolérance glucidique dans la population Pima d'Amérique du Nord, les valeurs seuils ont été choisies par rapport au risque d'apparition de rétinopathie dans ces populations <sup>10</sup>.

Cependant dans la mucoviscidose, la première perturbation de l'insulinosécrétion touche le pic précoce d'insuline après une charge en glucose, aussi la glycémie à T 120 n'apparaît pas être le meilleur marqueur de cette dysfonction. Il a donc été ajouté aux critères de l'OMS pour l'interprétation de l'HGPO, une catégorie intermédiaire « indeterminate » en anglais, tenant compte d'une valeur intermédiaire dépassant 11.1mmol/L (200mg/dL).

Les conditions précises dans lesquelles l'OMS recommande la réalisation des HGPO sont un frein à la bonne réalisation de cet examen. De plus celle-ci doit être réalisée lors d'une période de stabilité clinique, ce qui est difficile dans la mucoviscidose.

### (c) Variabilités des résultats

Une des difficultés dans l'étude des troubles de la tolérance glucidique dans la mucoviscidose est la variabilité des résultats des HGPO pour un même patient. En effet, un patient donné peut faire des « va et viens » entre tolérance normale, indéterminée, intolérance et diabète. Dans son étude prospective de 5 ans, Lannig a trouvé que sur les 108 patients présentant une intolérance glucidique la première année de l'étude, 63 avaient des tolérances normales lors des HGPO suivantes, 30 restaient intolérants et 15 devenaient diabétiques <sup>18</sup>.

### (d) Intérêt des valeurs intermédiaires comme nouveau moyen diagnostique

Des études ont montré que le déclin clinique apparaît pour des valeurs anormales sur les glycémies intermédiaires de l'HGPO<sup>49,50</sup>. Devant ces observations, Hameed a proposé de nouveaux seuils valeurs pour l'interprétation des HGPO dans la mucoviscidose définissant 4 stades d'insulinopénie, les auteurs notent que la valeur seuil de 8.2 mmol/L est proche de celle de 8 mmol/L au-delà de laquelle le sucre devient détectable dans les voies respiratoires des patients et de 8.3mmol/L seuil que la glycémie des personnes normo-tolérantes dépassent très rarement <sup>20</sup>. Ces critères d'interprétations sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 Critères d'interprétation de l'HGPO selon Hameed<sup>20</sup>

	Glycémie à jeun (T0) mmol/L(mg/dL)	Pic de glycémie mmol/L(mg/dL)	Pic à 120 min (T120) mmol/L (mg/dL)
CFID 1	<7 (<126)	≥8.2 (≥149)	<11.1 (<200)
CFID 2	<7 (<126)	≥11.1 (≥200)	<11.1 (<200)
CFID 3	<7 (<126)		≥11.1 (≥200)
CFID 4	≥ 7 (≥126)		≥11.1 (≥200)

CFID : Cystic fibrosis insulino deficiencie

### (3) HbA1c

#### (a) Manque de sensibilité

Actuellement , il n'est pas recommandé d'utiliser l'HbA1c pour dépister ou diagnostiquer le diabète lié à la mucoviscidose<sup>19</sup>

Il a été discuté d'utiliser l'HbA1c comme moyen diagnostique dans la mucoviscidose. Si une valeur d'HbA1c supérieure ou égale à 6.5% est un critère diagnostique de diabète lié à la mucoviscidose, la mesure de l'HbA1c pour le dépister n'est pas recommandée du fait de sa très mauvaise sensibilité dans cette pathologie. L'HbA1c est en effet souvent basse .Dans l'étude de Lannig, seulement 16% des patients avaient une HbA1c élevée au diagnostic<sup>18</sup>. Dans son papier, Hall rapporte parmi sa petite cohorte de patients avec un diabète lié à la mucoviscidose seulement 4 patients sur 13 avec une HbA1C supérieure à la normale fixée par le laboratoire<sup>51</sup>. La constatation que l'HbA1c est plus basse dans le diabète lié à la mucoviscidose pourrait être le reflet de l'intermittence des hyperglycémies dans cette pathologie. Il a aussi été supposé que la durée de vie des globules rouges était plus courte chez les patients porteurs d'une mucoviscidose du fait de l'inflammation chronique<sup>10</sup>.

#### (b) Discussions autour de changement de la valeur seuil

Puisque les valeurs d'HbA1c semblent plus basses dans la mucoviscidose, il a récemment été discuté de changer la valeur seuil de l'HbA1c afin de dépister les patients chez qui réaliser une HGPO. L'équipe de Burgess, a proposé, après la réalisation d'une étude en deux étapes, la valeur de 5.8% comme valeur seuil pour la réalisation d'une HGPO dans une population de patients de plus de 16 ans. Ce seuil avait une sensibilité de 93.8 % et une spécificité de 53,0% et permettait de baisser de 51% le nombre d'HGPO<sup>52</sup>. Cette approche a été discutée par Widger, qui souligne que le critère choisi par l'équipe de Burgess, n'a manqué qu'un seul diabète lié à

la mucoviscidose mais 18 patients avec une intolérance. Cette approche retarderait donc le diagnostic d'anomalies précoces de la tolérance glucidique qui sont associées à des conséquences cliniques<sup>53</sup>. On peut noter de plus que l'équipe de Burgess a travaillé dans une population de plus de 16 ans, l'utilisation de cette méthode dans une population plus jeune avec une prévalence plus faible de diabète lié à la mucoviscidose baisserait la valeur prédictive positive du test et augmenterait donc le risque de faux négatifs.

#### (4) Glycémie à jeun, au hasard et auto-surveillance glycémique

La présence d'une glycémie à jeun normale n'exclut pas la présence d'un diabète lié à la mucoviscidose<sup>19</sup>. Ainsi la seule réalisation d'une glycémie à jeun ne peut suffire pour dépister un diabète. Dans certaines situations à risque comme une corticothérapie orale ou une nutrition entérale continue, il peut être pratique de faire réaliser une auto-surveillance glycémique au patient, celle-ci ne pourra servir à affirmer le diagnostic qui devra être confirmé. En 2010 et 2009 les recommandations américaines recommandaient la surveillance glycémique des patients hospitalisés pour décompensation aigüe<sup>54,55</sup>, mais cela n'est plus mentionné dans les recommandations de l'ISPAD<sup>19</sup> en 2014. Cependant des glycémies élevées pendant 48h lors d'une pathologie aigüe restent un critère diagnostique.

#### (5) Monitoring continu de la glycémie

Les nouvelles technologies dans le diabète nous permettent maintenant de facilement mesurer en continu la glycémie interstitielle. L'utilisation de la mesure de la glycémie continue est bien validée dans la prise en charge du diabète de type 1. Sa validité dans le diabète lié à la mucoviscidose a été montrée<sup>56,57</sup>. Dans la prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose couplé à une pompe à insuline, son utilité a aussi été prouvée.

Concernant son utilisation diagnostique, celle-ci n'est pas encore assez validée pour qu'elle soit recommandée dans les guidelines internationales<sup>19</sup>. Il est apparu clairement que la mesure continue du glucose permet de mettre en évidence des excursions hyperglycémiques en vie réelle non relevées par les HGPO<sup>58-61</sup>. Par exemple, Khammar en 2009, a réalisé une mesure continue de la glycémie chez 20 patients avec altération de l'état général chez qui l'HGPO était soit normale, soit en faveur d'une intolérance glucidique. Parmi ces 20 patients, 16 patients avaient des excursions glycémiques supérieures à 200mg/dL dont 9 avaient une HGPO normale et dont 4 avaient moins de 10 ans<sup>59</sup>. Leclercq a mis en évidence dans une étude portant sur 38 patients dont l'HGPO était normale, une diminution de la fonction respiratoire en cas d'excursions de la glycémie interstitielle supérieure à 11mmol/L<sup>60</sup>. Cependant les données sont



encore insuffisantes sur la signification clinique de ces résultats et surtout sur leurs implications thérapeutiques.

Des études sur le sujet existent tout de même, comme celle d'Hameed, qui, après étudié l'enregistrement continu de glycémie interstitielle de 25 patients, retient le seuil de plus de 4.5 % du temps à plus de 7.8 mmol/L comme étant lié à une dégradation du poids à 1 an <sup>49</sup>.

Ainsi l'utilisation des capteurs de mesure continue de la glycémie interstitielle apparait sans doute comme l'avenir pour un diagnostic plus précoce des troubles de l'intolérance glucidique dans la mucoviscidose grâce à leur relative simplicité d'utilisation. Mais des études prospectives sur la signification et les implications cliniques et thérapeutiques semblent nécessaires.

## 8. Conséquences de l'intolérance et du diabète sur la morbi-mortalité dans la mucoviscidose

Les troubles de la tolérance glucidique dès le stade de l'intolérance ont des conséquences néfastes sur la morbi-mortalité des patients présentant une mucoviscidose.

### a) Fonction respiratoire

De nombreuses études montrent un lien entre les troubles de la tolérance glucidique et un déclin de la fonction respiratoire ainsi qu'une augmentation des infections respiratoires <sup>34,35,62-65</sup>. Ce lien est trouvé en 2001 sur une étude concernant 7566 patients du registre européen dans toutes les tranches d'âge <sup>64</sup>. En 2014 une étude basée également sur le registre européen de la mucoviscidose (>20 000 patients) a trouvé un risque augmenté (Odd Ratio multiplié par 1.8) d'avoir un VEMS (volume expiratoire maximum seconde) inférieur à 40% chez les patients diabétiques <sup>65</sup>. En 2001, Marshall retrouve une différence significative de VEMS entre le groupe de diabétiques et le groupe non diabétiques et ce quel que soit l'âge, il retrouve également un nombre plus important d'exacerbations nécessitant un traitement antibiotique intraveineux. Il met également en évidence une flore bactérienne différente entre le groupe diabétique et le groupe non diabétique, avec plus de colonisations par *Pseudomonas Aeruginosa*, *Burkholderia Cepacia* complexe, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida* et *Aspergillus* <sup>34</sup>. Les études montrent notamment que les troubles de la fonction respiratoires apparaissent précocement bien avant que l'HGPO soit en faveur d'un diabète <sup>49,50</sup>. En 1992, Lanng avait trouvé que le déclin du VEMS et de la CPT (capacité pulmonaire totale) apparaissaient respectivement 1.25 et 3 ans avant le diagnostic de diabète. Selon l'étude prospective menée par Milla, la perte de fonction

respiratoire serait d'autant plus importante que l'insulinopénie est importante <sup>62</sup>. Une des hypothèses avancées est la concentration de glucose plus élevée dans le tractus respiratoire fournissant un milieu plus favorable au développement bactérien<sup>10,66</sup>.

#### b) IMC

Sur le même modèle que l'atteinte respiratoire, la baisse de l'IMC est également associée aux troubles de la tolérance glucidique et apparaît dès les premiers stades d'intolérance glucidique avant les critères diagnostiques du diabète<sup>49,63,64</sup>. Dans l'étude de Koch de 2001 sur 7566 patients du registre européen de la mucoviscidose, il est retrouvé un IMC plus bas chez les patients diabétiques adultes<sup>64</sup>. Dans l'étude de Lanng en 1992, le déclin nutritionnel apparaissait encore plus précocement que le déclin respiratoire avec un poids et un IMC qui baissaient 4 ans avant le diagnostic de diabète <sup>63</sup>. La principale explication à ce phénomène tient au fait que l'insuline est des principales hormones anabolisantes. Aussi son déficit entraîne un déséquilibre métabolique en faveur d'un état catabolique <sup>19,62</sup>. On sait également qu'à un stade avancé, l'hyperglycémie peut entraîner une perte calorique par les urines via une glycosurie.

Cet état de déséquilibre entre anabolisme et catabolisme en faveur du catabolisme pourrait également jouer également un rôle négatif sur la croissance des enfants <sup>67</sup>.

On sait que le maintien d'un statut nutritionnel est un des points clé de la prise en charge des patients présentant une mucoviscidose, en effet le bon état nutritionnel est lié au maintien d'une bonne fonction respiratoire <sup>68</sup>.

#### c) Mortalité

Le diabète lié à la mucoviscidose est associé à une augmentation de la mortalité <sup>34,62,63,69,70</sup>. En 1988, une étude retrouvait un taux de survie chez les plus de 30 ans de seulement 25% chez les diabétiques versus 60% chez les non diabétiques <sup>35</sup>. Cependant, l'étude de Moran en 2009 qui a suivi la cohorte d'un centre de soins note une diminution de près de 50% du taux de mortalité entre la période 1992-1997 et 2003-2008, celle-ci passe de 6.9 à 3.2 décès par 100 patients-années chez les femmes et de 6.5 à 3.8 décès par 100 patients années chez les hommes<sup>31</sup>. Il est supposé que les progrès dans le diagnostic et la prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose explique cette nette amélioration de la survie. Dans une étude de cohorte basée sur le registre britannique de la mucoviscidose (5892 patients), Chamnan en 2010, trouvait un taux de mortalité statistiquement plus important chez les diabétiques (4.2 pour 100 patients-années) que chez les non-diabétiques (1.5 pour 100 patients années).<sup>70</sup>

d) Diabète et transplantation

Il existe peu d'études qui s'intéressent à la conséquence d'un diabète préexistant dans la transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose, mais il semble que le diabète soit un facteur péjoratif de survie dans la transplantation. En 2009, sur un petit échantillon (25 patients), Bradbury retrouve un risque augmenté de mortalité chez les patients ayant un diabète avant la transplantation. Une autre étude retrouve la même notion en 2012 sur un plus grand échantillon (43 patients)<sup>71</sup>. Alors qu'une troisième étude sur 25 patients, n'avait pas retrouvé de différences de mortalité entre diabétiques et non-diabétiques en 2012<sup>72</sup>.

e) Complications microvasculaires

Comme les diabètes de type 1 et 2, le diabète lié à la mucoviscidose peut amener des complications microvasculaires<sup>30</sup>. En 2007, Schwarzenberg a étudié rétrospectivement les complications microvasculaires chez les patients suivis dans au Minnesota entre 1990 et 2005. Elle met en évidence des rétinopathies et des néphropathies qui n'apparaissent que chez les patients avec des hyperglycémies à jeun, et plutôt après 10 ans d'évolution de diabète. Les rétinopathies et néphropathies semblent moins fréquentes que dans les diabètes de type 1 et 2, alors que les neuropathies et gastroparésies semblent aussi fréquentes<sup>73</sup>. Aussi, comme pour les autres types de diabète, il faut dépister l'apparition de ces complications. Il est recommandé de commencer le dépistage dès 5 ans après la date de diagnostic pour les enfants qui ont un diabète avec hyperglycémies à jeun<sup>73</sup>. Les moyens de dépistage pour ces complications sont les mêmes que dans les autres types de diabète : examen clinique, fond d'œil et recherche de micro-albuminurie.

f) Complications macrovasculaires absentes

Alors qu'on note les mêmes complications microvasculaires que dans les autres types de diabète, les complications macrovasculaires ne sont, elles, pas retrouvées dans le diabète lié à la mucoviscidose. On ne retrouve pas de mortalité par complications cardiovasculaires chez les patients avec diabète lié à la mucoviscidose<sup>19</sup>.

9. Prise en charge de l'intolérance glucidique dans la mucoviscidose

a) Recommandations internationales

En Grande-Bretagne, la Cystic Fibrosis Trust avait publié des recommandations en 2004 sur la prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose<sup>74</sup>. Les recommandations les plus récentes

concernant la prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose ont été émises par l'ADA en collaboration avec la Cystic Fibrosis Foundation et endossées par la Pediatric Endocrine Society en 2010<sup>54</sup>. Ces mêmes recommandations ont été republiées sous l'égide de l'ISPAD en 2014<sup>19</sup>.

b) Principes généraux

La prise en charge du diabète de la mucoviscidose doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire spécialisée dans la prise en charge du diabète et de la mucoviscidose.

L'insulinothérapie est le traitement de référence.

c) Prise en charge diététique

La prise en charge diététique dès le début de la maladie est un des points clé de la prise en charge globale de la mucoviscidose. Les patients bénéficient d'un suivi diététique dès leur plus jeune âge. La prise en charge diététique des patients présentant un diabète lié à la mucoviscidose est différente de celle des autres patients diabétiques. En effet comme tous les autres patients atteints de mucoviscidose, les patients diabétiques doivent continuer à avoir une alimentation hypercalorique (120-150 % des besoins énergétiques recommandés pour l'âge)<sup>74</sup> pour maintenir un poids correct, riche en graisses et en sel. Un régime restrictif sur le plan calorique est délétère et ne doit pas être mis en place chez un patient présentant une mucoviscidose. Cependant les aliments riches en sucre rapide, à index glycémique haut, tels que les sodas qui entraînent des excursions glycémiques importantes doivent être limités<sup>19</sup>. La consommation de fibres qui permet de limiter l'excursion glycémique peut réduire l'apport total énergétique.

Le Tableau 6 émis par l'ISPAD<sup>19</sup> en 2014 résume les recommandations diététiques principales dans le diabète de la mucoviscidose en les comparant à celle des autres types de diabètes.

*Tableau 6 Recommandations diététiques dans le diabète de la mucoviscidose selon l'ISPAD*

	<i>Type 1 et 2</i>	<i>Diabète lié à la mucoviscidose</i>
<i>Energie</i>	<i>100 % ou &lt; 100% des apports recommandés pour l'âge et le genre si surpoids</i>	<i>120 à 150%(parfois plus) des apports recommandés pour l'âge et le genre pour prévenir la dénutrition</i>
<i>Lipides</i>	<i>&lt;35 % de l'apport calorique total</i>	<i>40% de l'apport calorique total</i>
<i>Glucides</i>	<i>45-60% de l'apport calorique total</i>	<i>45-50% de l'apport calorique total</i>
<i>Fibres</i>	<i>env. 3.3g par mégajoule</i>	<i>Encouragé si bon état nutritionnel, mais peut compromettre l'apport énergétique total si dénutrition</i>
<i>Protéines</i>	<i>15-20% de l'apport calorique total env. 1-2g/kg/jour</i>	<i>200 % de l'apport recommandé pour âge et genre</i>
<i>Sel</i>	<i>1000-1500mg/jour</i>	<i>Supplémentation nécessaire, apport non restreint</i>

On peut compléter ces recommandations avec celles très complètes émises en 2002, la CFT en Grande-Bretagne <sup>74</sup>, qui outre les recommandations déjà présentées dans le tableau précisait que :

*Le suivi diététique doit être réalisé par un diététicien spécialisé . (Grade C)*

*En cas de conflit entre les recommandations diététiques concernant le diabète sucré et la mucoviscidose, le choix doit être fait en faveur des recommandations concernant la mucoviscidose. (Grade C)*

*Dans la majorité des cas, ce sont les traitements médicamenteux (en particulier l'insuline) qui doivent être adaptés aux besoins du patient, plutôt que l'alimentation adaptée aux doses d'insuline. (Grade C)*

*Avec l'allongement de la durée de vie, il peut être prudent de revoir les types de graisse recommandées. (Grade C)*

*Les apports de sucre rapides ne doivent pas être restreints en routine, car cela pourrait réduire l'apport total énergétiques et affecter l'état nutritionnel. (Grade C)*

*Il doit y avoir un équilibre entre la quantité, le type et le moment de la prise de produits sucrés, les prises de traitement hypoglycémiantes et l'activité physique. ( Grade B )*

*Une restriction des apports protéiques chez les patients porteurs d'un diabète lié à la mucoviscidose (avec ou sans néphropathie) pourrait être inappropriée et doit être évité.*

(Grade C)

*Les compléments nutritionnels oraux (CNO) doivent être ajoutés au plan diététique s'ils sont indiqués. (Grade C)*

*Les CNO de types boissons lactées sont les CNO préférentiellement prescrits (par rapport aux jus de fruits) et polymères glucosés seuls. (Grade C)*

*L'insuline doit être adaptée à la prise des CNO. (Grade C)*

Des recommandations concernant la nutrition entérale et parentérale ont également été émises : la surveillance glycémique doit être rapprochée et l'insuline adaptée.

*Enfin, une éducation thérapeutique diététique doit être réalisée par un diététicien expérimenté dans la prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose. (Grade C)*

#### *d) Insulinothérapie : le traitement de référence*

Le mécanisme principal du diabète lié à la mucoviscidose est une insulino-pénie, aussi l'insuline est le seul traitement recommandé<sup>19</sup>. Les modalités d'administration d'insuline sont diverses et décrites plus bas. L'insulinothérapie a fait la preuve de son efficacité pour améliorer la fonction respiratoire des patients et la corpulence dans le diabète lié à la mucoviscidose<sup>75-78</sup>. Dobson a rapporté quatre cas, où devant le déclin respiratoire et pondéral, malgré une HGPO normale, des glycémies ont été surveillées notamment au domicile, et devant des glycémies élevées au domicile, une insulinothérapie a été mise en place, permettant une amélioration notable des poids et fonctions respiratoires<sup>77</sup>. Les études semblent montrer que le bénéfice existe dès le stade d'intolérance glycémique, en effet dans son étude Drummond met en évidence une amélioration significative de la fonction respiratoire dans le groupe d'intolérants glucidiques sous insuline, alors que la différence du VEMS sous traitement n'est pas significative dans le groupe diabète<sup>79</sup>.

#### (1) Indication du début de l'insulinothérapie

Au vu des études récentes, le moment adéquat au début de l'insulinothérapie est discuté et tend à être avancé dès le début de l'évolution de la maladie. Initialement le traitement était recommandé en cas d'hyperglycémie à jeun, il est recommandé par les sociétés savantes américaines maintenant même au stade de diabète sans hyperglycémie à jeun<sup>11,19,54</sup>. Plus récemment Jones décrit leur expérience locale à Glasgow, et expliquent commencer l'insuline lorsqu'une hyperglycémie est mise en évidence (> 200 mg/dL) et si le patient présente une dénutrition, un déclin respiratoire ou une infections respiratoire récente<sup>80</sup>. Certaines études ont

montré un intérêt sur la fonction respiratoire et sur l'état nutritionnel dès le stade de l'intolérance glucidique <sup>79,81</sup>.

La question de savoir comment traiter les patients au stade de l'intolérance glucidique reste une question centrale et a d'ailleurs été posée comme objectif prioritaire d'étude en 2010 par les sociétés savantes américaines dans leur guidelines <sup>54</sup>. Les objectifs de l'insulinothérapie dans le diabète et les troubles de la glycémie lié à la mucoviscidose sont avant tout la lutte contre les effets cataboliques de l'insulinopénie <sup>19</sup> et le maintien une fonction respiratoire et d'un état nutritionnel correcte <sup>11,80</sup>. Prévenir les complications microvasculaires n'est pas l'objectif principal contrairement aux autres formes de diabète .

## (2) Modalités de l'insulinothérapie

Le choix du schéma d'insulinothérapie est individualisé <sup>11</sup>, il doit dépendre des besoins en insuline du patient et de son mode de vie . Les divers types d'insuline et de schéma peuvent être utilisées en fonction des besoins identifiés et des objectifs fixés.

Les principes de l'insulinothérapie dans le diabète lié à la mucoviscidose selon les recommandations de l'ISPAD <sup>19</sup> ont récemment été décrites dans le Tableau 7 :

Tableau 7 Principes d'insulinothérapie dans le diabète lié à la mucoviscidose

<p><i>Principes généraux</i></p>	<p><i>Les besoins en insuline sont généralement entre 0,5 et 0,8 UI/kg/jour pendant les périodes de stabilité. Les besoins peuvent augmenter en cas de stress</i></p> <p><i>A cause de l'effet catabolique de l'insulinopénie, le but est d'amener au patient autant d'insuline qu'il peut le tolérer. et de choisir le schéma d'administration qui convient le mieux à la vie quotidienne du patient et qui répond aux exigences de la prise en charge de leur mucoviscidose.</i></p>
<p><i>Insuline prandiale</i></p>	<p><i>La dose habituelle de départ est de 0.5 à 1 UI d'insuline ultra-rapide pour 15g de glucides, injectée avant le repas</i></p> <p><i>La dose est adaptée par incrément de 0.5UI pour 15 g de glucides pour atteindre la glycémie cible 2h en post-prandial</i></p> <p><i>Pour les très jeunes patients, ceux qui sont incertains de ce qu'ils vont manger ou en cas de gastroparésie, l'injection peut se faire en post-prandiale immédiat.</i></p> <p><i>Les patients présentant un diabète sans hyperglycémie à jeun peuvent être pris en charge avec des insulines préprandiales seules ou avec une basale seule (en fonction des facteurs du patient, y compris les habitudes alimentaires)</i></p>
<p><i>Insuline basale</i></p>	<p><i>Généralement le but est d'environ 0.25UI/kg/jour, on peut commencer à la moitié et adapter en fonction des glycémies à jeun.</i></p>
<p><i>Dose de correction</i></p>	<p><i>La dose de correction préprandiale est habituellement débutée à 0.5 à 1 UI d'insuline ultra-rapide pour chaque 2.8mmol/L (50mg/dL) au-dessus de 8.3mmol/L (150mg/dL) et sera adaptée si besoin.</i></p>
<p><i>Couverture d'une nutrition entérale nocturne</i></p>	<p><i>Le plus souvent une dose unique d'insuline rapide et d'insuline intermédiaire (NPH) permet de couvrir la nutrition entérale nocturne. L'insuline rapide couvre la première moitié de nuit et la NPH la seconde.</i></p> <p><i>La dose de départ est de 0,5 à 1 UI pour 15 g de glucides, la moitié en insuline rapide et la moitié en NPH.</i></p> <p><i>La glycémie à 4h du début de l'alimentation permet d'adapter la dose d'insuline rapide et la glycémie de fin de nutrition d'adapter la dose de NPH. Parfois une petite dose d'insuline ultra-rapide doit être ajoutée.</i></p> <p><i>La nutrition doit être pensée comme un long repas. Cela ne remplace pas l'insuline basale, les patients ne doivent recevoir l'insuline que lorsqu'ils reçoivent l'alimentation entérale nocturne.</i></p>



Jones en 2016, décrivait une pratique locale, relativement similaire : l'insulinothérapie était démarrée par l'injection d'insuline ultra-rapide pour les repas. Puis une basale était ajoutée si les besoins prandiaux augmentaient plus d'une 1.5UI pour 10g de glucides ou en cas d'apparition d'hyperglycémie à jeun. Il était proposé de gérer la nutrition entérale soit par une NPH soit par une insuline rapide en fonction de la durée de nutrition <sup>80</sup>.

L'administration d'insuline en sous-cutané par pompe est également possible avec les mêmes avantages que dans le diabète de type 1, son utilisation pourrait notamment permettre de mieux gérer les collations fréquentes dans les plans alimentaires des patients porteurs d'une mucoviscidose. Son efficacité et sa sécurité d'utilisation ont été montrés dans de petites études ouvertes, non contrôlées <sup>82</sup>. Cependant la pompe est peu utilisée dans le diabète lié à la mucoviscidose. En 2015, Scheuing s'est interrogé sur ce qui limite son utilisation dans la mucoviscidose, il évoque le manque d'études contrôlées, le fait que les patients ont des schémas assez simples et que l'utilisation de la pompe demande un investissement important d'autant plus lourd chez des patients ayant déjà des soins contraignants. De plus les pneumologues et gastro-entérologues qui voient le plus souvent ces patients sont moins à l'aise avec l'usage de la pompe <sup>83</sup>.

### (3) Complications : les hypoglycémies

La complication la plus fréquente de l'insulinothérapie est l'hypoglycémie. Mais dans la mucoviscidose des hypoglycémies sont observées chez les patients avant la mise en place de traitement hypoglycémiant. Des hypoglycémies réactionnelles ne sont pas rares dans la mucoviscidose, la Cystic Fibrosis Trust anglaise, semble même considérer cela comme un stade précoce d'altération de la régulation glycémique <sup>74</sup>. La principale hypothèse à ces hypoglycémies post-prandiales réactionnelles est l'atteinte simultanée de la sécrétion de glucagon.<sup>11,79</sup>, mais d'autres causes d'hypoglycémies peuvent jouer un rôle comme une part d'insuffisance surrénale due aux traitements (corticoïdes per os ou inhalé ou antifongiques (itraconazole))<sup>11</sup>. Drummond avait étudié par questionnaire les épisodes d'hypoglycémies dans sa population de patients traités par insuline, il a retrouvé un risque augmenté d'hypoglycémies avec altération de la conscience <sup>79</sup>. Ce risque doit être pris en compte lors de la décision de débiter l'insulinothérapie <sup>80</sup>.

e) Activité physique

L'activité physique est avec l'alimentation et l'insulinothérapie le troisième pied du trépied de la prise en charge du diabète. Dans le diabète lié à la mucoviscidose, les recommandations américaines conseillent un exercice aérobic modéré d'au moins 150 minutes par semaines <sup>19</sup>.

f) Place des autres antidiabétiques

L'utilisation des autres traitement antidiabétiques et notamment des antidiabétiques oraux tels que le repaglinide (sulfamide) est très discuté dans le diabète lié à la mucoviscidose. En 2010 puis en 2014, les recommandations des sociétés savantes américaines sont très claires : *Les antidiabétiques oraux ne sont pas aussi efficaces que l'insuline dans l'amélioration de l'état nutritionnel et dans les résultats métaboliques et ne sont pas recommandés en dehors des essais cliniques (Grade A)* <sup>19,54</sup>.

Cependant une review récente en 2016, n'est pas aussi affirmative et ne retrouve pas de preuve concluante sur la supériorité de l'insulinothérapie ou des antidiabétiques oraux (c'est le repaglinide qui a été utilisé dans toutes les études incluses) <sup>84</sup>. Les antidiabétiques oraux pourraient entraîner l'apoptose des cellules bêta <sup>10</sup>.

Au vu du rôle de la baisse de la réponse des incrétones, la question de l'utilisation d'analogues du GLP-1 ou d'inhibiteurs de DPP4 pourrait se poser, mais leur utilisation dans le diabète de type 2 est associé à une perte de poids, chose que l'on veut éviter dans la mucoviscidose <sup>10</sup>.

g) Orkambi

De nouvelles thérapeutiques ont récemment été développées dans la mucoviscidose. En particulier les molécules « lumacaftor » et « ivacaftor » qui permettent d'augmenter le nombre ou l'activité de CFTR, l'association de ces deux molécules est commercialisée sous le nom d'« Orkambi ». Il a été montré sur une petite étude pilote une augmentation de la sécrétion d'insuline avec ces molécules <sup>15</sup>. Des rémissions de diabète liés à la mucoviscidose ont été rapportés chez des patients traités par ces molécules <sup>85</sup>. Ces traitements sont encore utilisés dans des protocoles expérimentaux. Des études sur de plus grands effectifs et plus long terme seront nécessaires pour confirmer leur action bénéfique.

h) Education thérapeutique

Comme toute maladies chroniques et comme tous les types de diabète, les patients atteints d'un diabète lié à la mucoviscidose doivent pouvoir bénéficier d'une éducation thérapeutique <sup>19</sup>.

Concernant le diabète, il est recommandé qu'elle soit réalisée par une équipe multidisciplinaire avec une compétence en diabète et en mucoviscidose. La mise en place d'une insulinothérapie impose l'acquisition de nombreuses compétences techniques : auto-surveillance glycémique, injection d'insuline, adaptation des doses, gestion des hyperglycémies et surtout des hypoglycémies.

i) Suivi du patient

L'ADA et l'ISPAD recommandent un suivi trimestriel par une équipe spécialisée<sup>19,54</sup>. Il est recommandé que les patients sous insulinothérapie réalise 4 à 8 auto-surveillances glycémiques par jour (Grade E, consensus).

(1) Objectifs métaboliques

Les objectifs glycémiques retenus par l'ISPAD sont les mêmes que ceux que l'ADA recommandent pour tous les diabétiques, bien que ceux-ci puissent être adaptés à chacun et qu'il soit noté que cette individualisation est importante<sup>19</sup>. Ils sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Objectifs glycémiques chez les patients glycémiques

	Objectifs optimaux mmol/L (mg/dL) selon ISPAD <sup>86</sup>	Objectifs suggérés par ADA pour adulte, non enceinte <sup>87</sup>
Glycémie à jeun ou préprandiales	4 - 8 (70 -145)	4.5 - (80-130)
Glycémies post-prandiales	5 - 10 (90-180)	<10 (<180)
Glycémies au coucher	6.7- 10 (120-180)	
Glycémies nocturnes	4.5- 9 (80-162)	
HbA1c	< 7.5 %	7 %

(2) Intérêt de l'HbA1c

L'ISPAD recommande la surveillance trimestrielle de l'HbA1c pour un objectif <7 % (Grade E, consensus), en gardant en tête de même que pour les objectifs glycémiques que cet objectif peut être adapté pour certains patients (Grade B)

Comme nous l'avons déjà expliqué précédemment, l'HbA1C manque de sensibilité et est souvent bas au diagnostic de diabète. Ainsi la question de savoir s'il est un bon critère de suivi se pose.

Brennan a étudié le lien entre glycémies mesurées en continu en interstitiel chez 20 patients présentant un diabète lié à la mucoviscidose et a montré une bonne corrélation entre glycémies mesurées et HbA1c, du même ordre que le lien décrits dans le diabète de type 1<sup>88</sup>. A l'inverse Godbout a comparé la corrélation entre l' HbA1c et les 3 mesures d'auto-surveillance glycémiques quotidiennes chez 15 diabétiques et de type 1 et 13 patients porteurs d'un diabète lié à la mucoviscidose et n'a pas retrouvé de corrélation entre HbA1c et moyenne glycémique dans le groupe mucoviscidose.

## C. La Réunion,

### 1. Présentation de l'île

La Réunion est une île de 2512 km<sup>2</sup> située dans l'Océan Indien à environ 700 km à l'Est de Madagascar, 200 km au sud-ouest de l'île Maurice et à environ 10 000 km de la France métropolitaine. L'île de la Réunion, après avoir été une colonie française, est devenue un département d'outre-mer en 1947. L'INSEE estimait le nombre d'habitants à la Réunion au 1<sup>er</sup> janvier 2016 à 851 000<sup>89</sup>.

### 2. Spécificités ethniques

La Réunion était inhabitée à sa découverte au milieu du XVII<sup>ème</sup> siècle. Son peuplement s'est fait à travers de multiples mouvements d'immigration de diverses origines ethniques : colons européens au XVII<sup>ème</sup> siècle, femmes et serviteurs puis esclaves malgaches, esclaves africains. Puis à l'abolition de l'esclavage, une nouvelle main d'œuvre a immigré à la période dite de l'engagisme : il s'agissait de populations d'origines indiennes et d'Asie du sud-ouest. La population réunionnaise est donc une population très métissée et ce depuis les premières générations natives de l'île. La spécificité insulaire de la Réunion et la consanguinité dans certains bassins de population isolé (notamment les cirques de Salazie, Cilaos et Mafate) a permis l'émergence de mutations particulières par effet souche voire de pathologies génétiques spécifiques comme le syndrome de RAVINE et la protéinose alvéolaire.

### 3. Epidémiologie de la mucoviscidose à la Réunion

La Réunion a une des incidences les plus élevées de France pour la mucoviscidose avec 1 cas pour 2346 naissances en 2015 soit 6 dépistages néonataux sur 14073 nouveau-nés testés. La prévalence entre 2002 et 2015 (soit depuis le début du dépistage) est d'1 cas pour 3261 naissances<sup>6</sup>. En 1989, sa prévalence avait été estimée à la Réunion de 18 / 100 000 habitants<sup>90</sup>.

Dans son rapport 2015, le registre de la mucoviscidose estimait la prévalence actuelle entre 11 et 15.6 /100 000 personnes, soit l'une des plus importantes de France <sup>7</sup>.

Les patients porteurs d'une mucoviscidose sont pris en charge dans deux CRCM à l'île de la Réunion. Un CRCM exclusivement pédiatrique au Nord, historiquement lié à un établissement privé à but non lucratif : l'Hôpital d'Enfants, ce CRCM a été transféré au site Nord du CHU le 1<sup>er</sup> janvier 2017. Un CRCM mixte, accueillant adultes et enfants au site Sud du CHU porté par les services de pédiatrie et de pneumologie. Environ 80 km et 1h de route séparent les deux structures permettant aux enfants de bénéficier d'un suivi proche de chez eux. La Réunion n'a pas de centre greffeur. La greffe pulmonaire est un geste très spécialisé qui demande une expertise qui n'est pas présente à la Réunion en raison du trop petit nombre de patient réunionnais devant en bénéficier.

#### 4. Spécificités génétiques et phénotypiques de la mucoviscidose à la Réunion

En 2002, une étude s'est intéressée aux spécificités génétiques et phénotypiques de la mucoviscidose à la Réunion. La répartition génotypique rencontrée à la Réunion est statistiquement différente de la métropole avec une part de la mutation la plus fréquente en Europe occidentale et Amérique du nord, F508del plus basse au profit notamment de deux mutations : Y122X , et 3120 + 1G→A , mutation d'origine africaine <sup>90</sup>.

Y122X est une mutation spécifique à la Réunion, elle a parfois été retrouvée en métropole mais chez des familles issues de la Réunion. Cette mutation crée un codon stop en position 122 de la protéine CFTR. Il y a donc création d'une protéine tronquée non fonctionnelle. Cette mutation est donc classée dans le groupe 1 de gravité <sup>90</sup>. Une étude a identifié que tous les chromosomes porteurs de Y122X portaient le même haplotype, suggérant un lien de communauté et un probable effet fondateur<sup>91</sup>. L'étude de Flodrops retrouvait un état nutritionnel et une fonction pulmonaire plutôt meilleure chez les porteurs de Y122X par rapport aux porteurs de la mutation de référence F508del , mais un retard statural plus important <sup>90</sup>.

3120 + 1G→A, est une mutation qui est peu retrouvée dans les populations caucasiennes mais retrouvées dans les populations africaines. Dans une étude de Bienvenu, pourtant la mutation avait été retrouvés chez des enfants dits « petits blancs des hauts », descendants des colons européens du XVII<sup>ème</sup> témoignant du métissage précoce à la Réunion <sup>92</sup>.

#### D. Intérêts et objectifs de ce travail

L'étude de l'intolérance glucidique est donc un sujet d'actualité. En effet l'amélioration de la prise en charge globale de la mucoviscidose permet une augmentation de la durée de vie des patients, augmentant donc la prévalence des troubles glucidiques. Comme nous l'avons montré, ces troubles de la régulation glucidique ont leurs particularités et nécessitent une prise en charge spécialisée. Les progrès technologiques en diabétologie ouvrent de nouvelles perspectives dans le diagnostic et la prise en charge du diabète, y compris celui lié à la mucoviscidose. A la Réunion, la mucoviscidose a une prévalence importante, avec des spécificités génétiques et phénotypiques.

L'objectif principal de notre travail est de décrire la cohorte actuelle de patients porteurs d'une mucoviscidose à la Réunion sur le plan des troubles glucidiques. Les objectifs secondaires sont de comparer entre eux les patients normo-tolérants, intolérants glucidiques, et les diabétiques pour identifier les facteurs liés à l'intolérance à la Réunion

## II. Matériels et méthodes

### A. Type d'étude

Il s'agit une étude multicentrique rétrospective exhaustive au cours de laquelle nous avons analysé les dossiers de tous les patients atteints de mucoviscidose et suivis dans les CRCM pédiatrique et mixte à la Réunion entre septembre 2016 et mars 2017.

### B. Patients

Il a été inclus tous les patients présentant une mucoviscidose selon les critères de Rosenfeld suivi dans un CRCM à la Réunion. Pour cela, il a été utilisé les listes des files actives de patients fournies par les CRCM.

### C. Recueil des données

#### 1. Méthode de recueil

Les données ont été recueillies sur site par l'auteur dans un fichier Excel de façon anonymisée. Les informations ont été recherchées sur site dans les dossiers papiers et/ou informatiques en fonction des centres.

#### 2. Données recueillies

##### a) Données de base

Pour chaque patient, il a été recueilli la date de naissance et le sexe, le centre de suivi, la date de diagnostic, les mutations de CFTR et si possible sa classification, les antécédents familiaux de mucoviscidose, et de diabète de type 1, 2 ou lié à la mucoviscidose.

##### b) Données à la dernière consultation

Pour tous les patient, il a été recueilli les données à la dernière consultation : taille, poids, IMC, Tanner, date des premières règles, la fonction respiratoire via le VEMS et la CVF en pourcentage attendu pour l'âge et la taille, la présence d'une insuffisance pancréatique, la présence d'une hépatopathie liée à la mucoviscidose selon les critères d'Herrmann<sup>39</sup>, la réalisation d'une greffe et sa date éventuelle, le statut glycémique selon le dossier, la dernière glycémie à jeun et la dernière HbA1c, la réalisation d'HGPO.

Pour l'IMC, le Z-score pour l'âge et le sexe a été calculé selon le calculateur automatique du Children Hospital of Philadelphia<sup>93</sup>.

c) Hyperglycémies provoquées orales

Pour chaque patient qui a déjà bénéficié d'une HGPO, chaque HGPO réalisée a été repérée soit via les comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation, soit via le logiciel de biologie médicale. Pour chaque HGPO réalisée, il a été recueilli

- la date de réalisation,
- l'indication de réalisation de l'HGPO,
- la taille, le poids, l'IMC (avec calcul du Z-score) et le stade de Tanner
- les glycémies à jeun (T0) et à 120 min T120 en mmol/L,
- le bilan biologique associé : l'HbA1c, le nombre de leucocytes, le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN), la CRP
- le VEMS et la CVF ,
- la présence d'une atteinte pancréatique, d'une hépatopathie liée à la mucoviscidose,
- l'évaluation des ingestats en kcal/jour, la prise de compléments nutritionnels oraux, la prise d'une nutrition entérale nocturne
- la prise d'une corticothérapie systémique
- la présence d'une exacerbation respiratoire concomitante ou d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique
- la prise d'un traitement par Orkambi
- l'inclusion d'un protocole d'étude.

L'HGPO était réinterprétée selon les critères de l'ISPAD/ADA <sup>19</sup> .

Le statut glycémique de chaque patient a été déterminé à partir des HGPO et des éventuelles autres données du dossier (HbA1c, interprétation d'un holter). Six groupes de patients ont été identifiés :

- Groupe 1 : Patients n'ayant jamais eu d'HGPO,
- Groupe 2 : Patients normo-tolérants : ayant bénéficié d'une ou plusieurs HGPO normale
- Groupe 3 : Patients ayant présenté une HGPO pathologique dans leur vie, mais dont la dernière HGPO était normale
- Groupe 4 : Patients intolérants glucidiques : la dernière HGPO était en faveur d'une intolérance glucidique
- Groupe 5 :Patients ayant présenté des critères de diabète dans leur vie, mais pour lesquels une HGPO postérieure n'était pas en faveur d'un diabète
- Groupe 6 : Patients diabétiques



d) Données de prise en charge actuelles des patients intolérants et diabétiques

Pour chaque patient ayant présenté une intolérance et/ou un diabète, il a été recueilli : les modalités de prise en charge de l'intolérance et du diabète :

- la réalisation d'une consultation diététique
- la prise d'un traitement par antidiabétiques oraux, et éventuellement le nom de la molécule et la posologie
- la prise d'insulinothérapie et éventuellement les insulines utilisées, le schéma d'administration et les doses en UI/jour et UI/kg/jour
  - la réalisation d'une exploration glycémique par holter glycémique

Pour les diabétiques : la présence de complications microvasculaires à la dernière visite

e) Données à la découverte du diabète

Pour les diabétiques, il a également été recueilli les données à la découverte :

- la présence d'une hyperglycémie à jeun
- l'HbA1c à la découverte
- le pH, la réserve alcaline
- la présence d'une glycosurie, d'une cétonurie ou d'une acétonémie
- la présence d'auto-anticorps du diabète de type 1
- la présence d'un antécédent de maladie auto-immune
- le typage HLA des patients

D. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de moyenne, écartype et d'extrêmes.

Les données qualitatives ont été comparées via des test du Chi-2 ou des tests de Student.

Les données quantitatives ont été comparées via des tests non paramétriques de Levene.

Pour étudier les facteurs liés à une HGPO pathologique. Il a donc été choisi de réaliser une comparaison avant/après : c'est-à-dire de comparer les HGPO des patients intolérants au moment où elle était anormale versus une HGPO normale précédente. Des patients ont dû être exclus : ceux pour lesquels la première HGPO était normale et ceux pour qui l'HGPO suivante redevenait normale. Il reste donc 29 patients pour lesquels l'analyse a été possible.

Il a été réalisé des tests non paramétriques de Mac Nemar d'échantillons associés pour les variables qualitatives et de Wilcoxon d'échantillons associés pour les variables quantitatives

Les analyses ont été réalisées via le logiciel IBM SPSS par le centre d'investigation clinique de la Réunion (CIC 1410) rattaché au CHU de la Réunion.

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques de la cohorte mucoviscidose à la réunion

##### 1. Description générale de la cohorte

117 patients ont été inclus. Soit une prévalence de 13.74 patients pour 100 000 habitants.

Les principales caractéristiques de la cohorte sont présentées dans le Tableau 9 :

*Tableau 9 Caractéristiques de la cohorte*

Variables	Effectif (%) ou moy +/-ET, [min-max]
Sexe (n : 117)	
Masculin (Effectif, (%))	65 (55.6 %)
Féminin (Effectif, (%))	52 (44.4 %)
Age (n : 117) (moy +/- ET [min-max])	15.95+/-11.40 [0.53-56.11]
IMC (Z-score) (n : 109) (moy +/- ET [min-max])	-0.57 +/-1.15 [-4.51 ; + 1.96]
Centre de suivi (n : 117)	
Nord	n = 48 (41 %)
Sud pédiatrique	n = 40 (34.2 %)
Sud adulte	n = 29 (24.8 %)
Statut respiratoire	
VEMS (%) (n : 94) (moy +/- ET [min-max])	73.31 +/- 24.93 [9-130]
CVF (%) (n : 92) (moy +/- ET [min-max])	81.52 +/- 22.40 [15-127]
Insuffisance pancréatique (n :116) (Effectif, (%))	99 (85 %)
Hépatopathie liée à la mucoviscidose (n : 117) Effectif, %	6 (5.1 %)
Statut glucidique (n : 117) (Effectif, (%))	
Jamais exploré	36 (30.8 %)
Normo-tolérants	28 (23.9 %)
Intolérants	33 (28.2 %)
Diabète	20 (17.1%)

Moy : moyenne

La médiane d'âge de notre cohorte est de 14.03 ans. Nous avons 34 patients de moins de 10 ans, 49 patients entre 10 et 17 ans, et 34 de plus de 18 ans.

Nous avons dans notre cohorte un seul patient greffé, adulte. En effet, les greffes et leurs suivis ne sont pas réalisées à la Réunion. Ce patient était parti en métropole pour être greffé, il a présenté un rejet du greffon et son retour à la Réunion a été décidé dans le cadre d'une prise en charge palliative. Dans le Tableau 9, nous avons regroupé comme intolérants tous les patients ayant présenté un jour une intolérance (groupes 3 et 4) et comme diabétiques tous les patients ayant présenté un jour les critères diagnostiques de diabète (groupes 5 et 6).

La Figure 8 montre la répartition de la cohorte selon le statut glycémique.

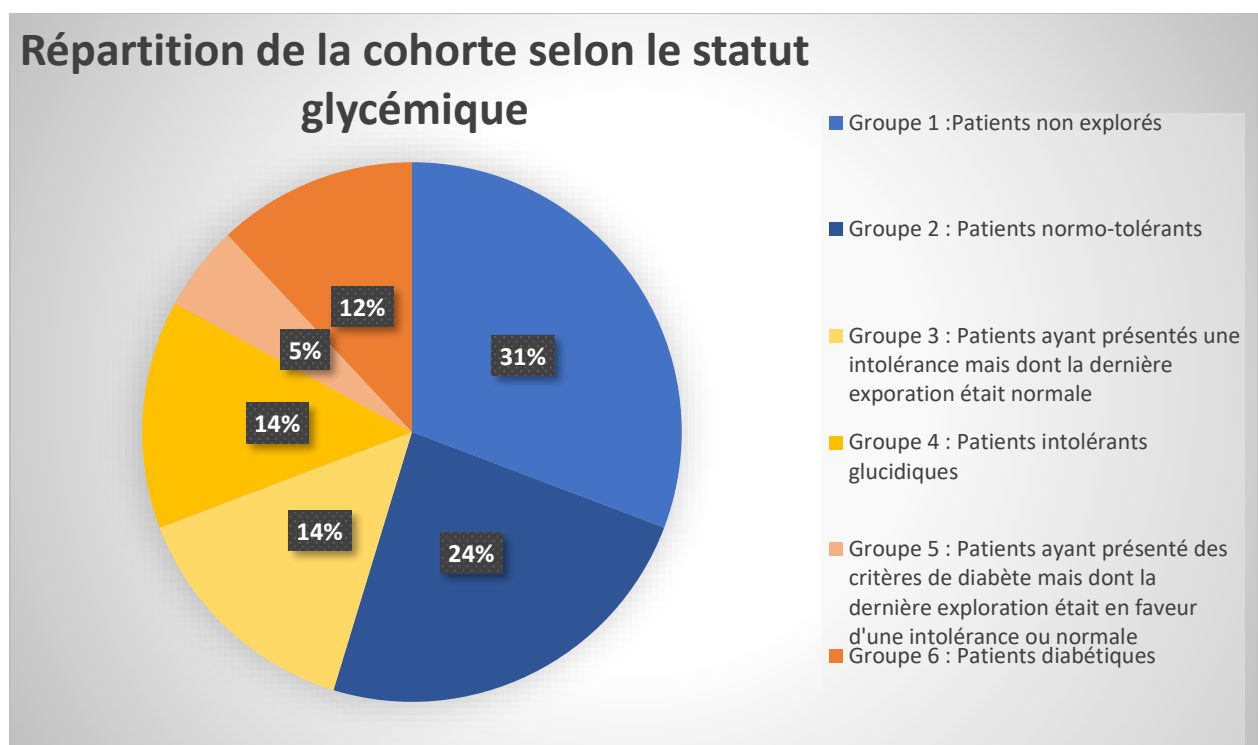


Figure 8 Répartition de la cohorte selon le statut glycémique

## 2. Génotypes

Le Tableau 10, montre la fréquence des 6 mutations les plus fréquentes dans notre cohorte.

La Figure 9 montrent la répartition des génotypes dans la cohorte.

Tableau 10 Fréquence des mutations dans la cohorte

Mutations	Effectifs (%)
F508del	n = 99 (42.30%)
Y122X	n = 54 (23.07%)
3120 +1G→A	n = 17 (7.26%)
R117H	n = 6 (2.5%)
G542X	n = 4 (1.7%)
del17a-17b-18	n = 4 (1.7%)

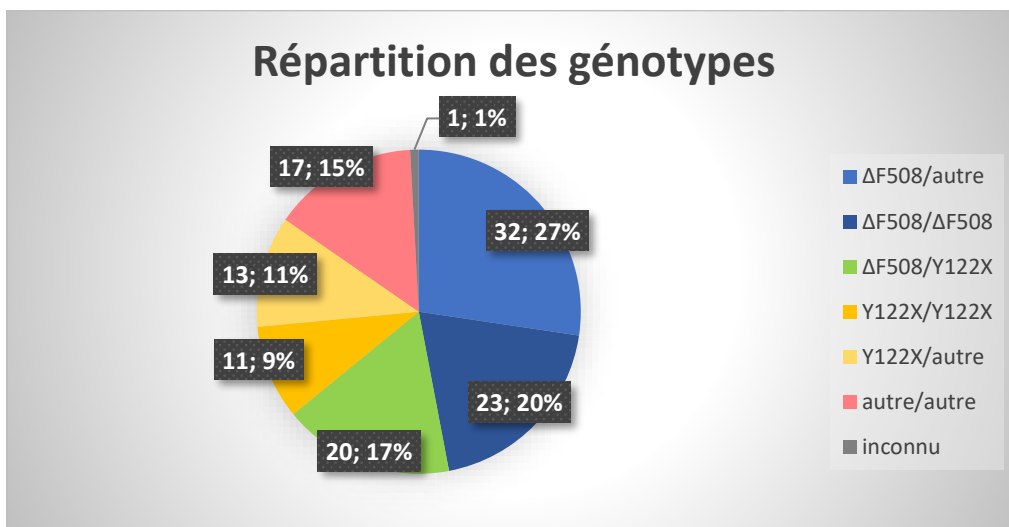


Figure 9 Répartition des génotypes dans la cohorte

76 patients soit 64% sont porteurs d'au moins une mutation F508del, et 43 patients soit 36.75 % ont au moins une mutation Y112X.

#### B. Comparaison groupe tolérants, intolérants et diabétiques

Nous avons comparé 3 groupes de patients :

- les patient normo-tolérants (NGT)
- les intolérants glucidiques (groupes 3 et 4) (IGT) c'est-à-dire des patients ayant présenté au moins une fois des critères d'intolérance glucidique sans jamais n'avoir présenté de critères de diabète
- les diabétiques (CFRD : cystic-fibrosis related diabetes) qui correspondent au groupes 5 et 6, c'est-à-dire les patients ayant présenté au moins une fois un critère de diabète.

Les principaux éléments de comparaison étaient :

-les facteurs de risques : le sexe, l'âge, l'insuffisance pancréatique externe, l'âge et la présence d'une hépatopathie liées à la mucoviscidose ,

-les marqueurs de morbidité associés au diabète : fonction respiratoire (VEMS, CVF), l'IMC et l'HbA1c.

Enfin nous sommes intéressés à l'influence possible de Y122X sur la tolérance glucidique.

### 1. Les facteurs de risque

Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 11

*Tableau 11 Comparaison des facteurs de risques chez les normo-tolérants, intolérants et diabétiques*

	Effectifs n : (%) Ou moyenne +/-ET				Valeur de p		
	NGT	IGT	CFRD	Totaux	NGT/IGT	IGT/CFRD	NGT/CFRD
Effectifs totaux	28	33	20	81			
Sexe féminin	14 (50%)	17 (51%)	9 (45%)	40 (49%)	0.906	0.779	0.732
Insuffisants pancréatiques externes	23 (82%)	26 (78%)	20 (100%)	69 (85%)	0.739	<b>0.037</b>	0.126
Hépatopathie	2 (7.1%)	1 (3%)	0 (0%)	3 (3.7%)	0.589	1	0.504
Age (année)	16.98 +/- 11.76	21.11 +/- 10.00	23.99 +/- 8.71	20.39 +/-10.61	0.932	0.991	0.944

Ainsi la différence significative retrouvée dans notre cohorte pour les facteurs de risque est la proportion plus importante d'insuffisants pancréatiques externes dans le groupe diabète par rapport aux groupe intolérants .

La Figure 10 permet de mettre en évidence l'évolution de la répartition des statuts glycémiques en fonction de l'âge .

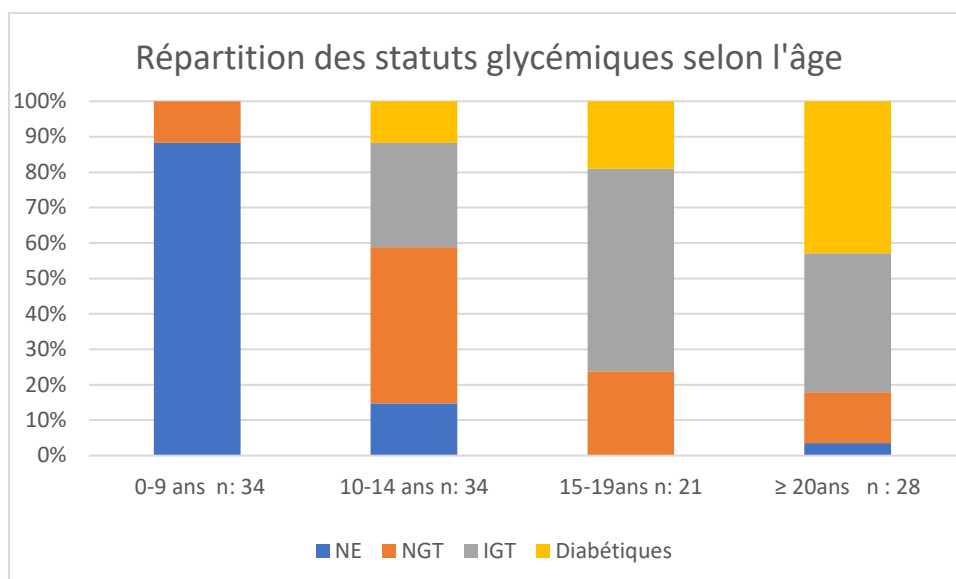


Figure 10 Répartition des statuts glycémiques selon les tranches d'âges

## 2. Conséquences des troubles de la tolérance glucidique

Les résultats concernant les conséquences possibles des troubles de la tolérance glucidique sont présentés dans le Tableau 12 .

Tableau 12 Comparaison des fonctions respiratoires, de l'état nutritionnel et de l'équilibre métabolique chez les normo-tolérants, intolérants et diabétiques

	Effectifs n : (%) Ou moyenne +/-ET				Valeur de p		
	NGT	IGT	CFRD	Totaux	NGT/IGT	IGT/CFRD	NGT/CFRD
Effectifs totaux	28	33	20	81			
IMC (Z-score)	-0.51 +/- 1.18	-0.31 +/- 0.89	-0.94 +/- 1.17	-0.53 +/- 1.09	0.191	0.698	0.552
VEMS (%)	75.04 +/- 22.87	72.70 +/- 24.14	57.47 <sup>3</sup> +/-25.34	69.9 +/-24.72	0.561	0.593	0.308
CVF (%)	82.37 <sup>1</sup> +/- 19.60	81.67 +/- 21.81	71.33 <sup>4</sup> +/-28.51	79.52 +/-22.97	0.403	0.180	0.057
HbA1c (%)	5.52 <sup>1</sup> +/- 0.40	5.50 <sup>2</sup> +/-0.36	7.21 <sup>5</sup> +/- 2.26	5.97 +/-1.41	0.998	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>

<sup>1</sup> n : 27 ; <sup>2</sup> n : 22 ; <sup>3</sup> n : 19 ; <sup>4</sup> n : 18 ; <sup>5</sup> n : 17

La seule différence significative retrouvée est l'HbA1c plus importante dans notre groupe de diabétiques que dans le groupe NGT(normo-tolérants) et IGT (intolérants glucidiques).

Il n'y avait pas de différences entre ces 3 groupes selon le centre de suivi, tant sur le plan des facteurs de risque que sur celui des conséquences possibles des troubles glucidiques .

### 3. Influence de la mutation réunionnaise sur la tolérance glucidique

Dans le Tableau 13 , nous présentons la comparaison des génotypes porteurs d'Y122X versus les autres génotypes afin d'étudier l'influence de la mutation réunionnaise dans la tolérance glucidique dans la mucoviscidose.

*Tableau 13 Comparaison des génotypes porteurs de Y122X et des autres génotypes*

Variables	Au moins 1 mutation Y122X	Pas de mutation Y122X	Totaux	Valeur de p
Effectifs	43 (37 %)	73 (63%)	116 (100 %)	
Age (m +/- ET)	14.03 +/- 7.41	16.68 +/- 12.74		<0.001
Statut glucidique				0.328
Non exploré	11 (25.6 %)	25 (34.2%)	36	
NGT	14 (32.6 %)	14 (19.2 %)	28	
IGT	9 (21 %)	23 (13.7 %)	32	
Diabète	9 (21%)	11 (15.1%)	20	
HbA1c (%)	6.00 <sup>1</sup> +/- 1.77	5.65 <sup>2</sup> +/- 0.80		0.098

<sup>1</sup> n : 35 ; <sup>2</sup> n : 68.

Les patients porteurs d'au moins une mutation Y122X sont plus jeunes que les autres patients. On ne retrouve pas de différence significative sur le statut glycémique.

#### C. Facteurs de risques liés à une HGPO pathologique

L'analyse a pu être effectuée chez 29 patients. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les HGPO pathologiques et normales chez un même patient concernant l'IMC en Z-score, la CRP, la quantité d'ingestats en calories, la glycémie à jeun, la numération leucocytaire et de polynucléaires neutrophiles et la fonction respiratoire.

#### D. Eléments de pratiques de dépistage observés à la Réunion

L'âge moyen de réalisation de la première HGPO était de 13.20 ans, +/-7.81 ans [3.17 - 45.89]. Dans les centres pédiatriques l'âge moyen de la première HGPO était autour de 10 ans. La moyenne globale est plus élevée car dans la cohorte adulte on trouve des patients avec des formes atypiques de mucoviscidose et des diagnostics très tardifs qui expliquent un âge parfois également tardif de la première HGPO. De plus pour les patients actuellement adultes, le recueil



exhaustif des HGPO a été plus difficile, en raison de dossiers plus anciens, pas forcément informatisés, les premières HGPO notamment n'étaient pas toujours retrouvées. Les HGPO étaient réalisées tous les 1 à 2ans.

Dans la Figure 11, nous présentons la répartition des HGPO en fonction de leur indication de réalisation (à noter qu'une HGPO peut être réalisée pour plusieurs indications).

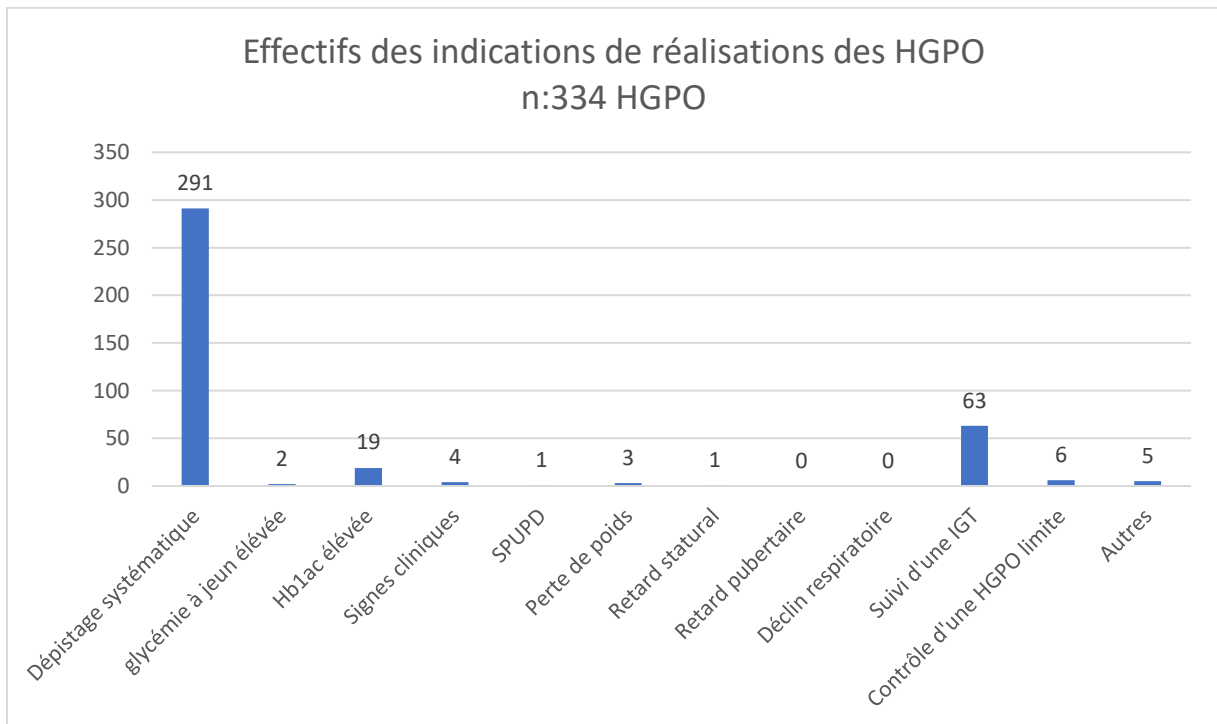


Figure 11 Indications des HGPO SPUPD : syndrome polyuro-polydipsique

La très grande majorité des HGPO sont réalisées dans le cadre d'un dépistage systématique, c'est-à-dire dans le cadre des bilans annuels des patients.

#### -Exemples d'enregistrement continu de la glycémie interstitielle

Dans un centre, il a été réalisé parfois un enregistrement continu de la glycémie. Le plus souvent pour compléter une HGPO anormale, ou pour une patiente en lieu et en place de l'HGPO qu'elle refusait de réaliser. Ces enregistrements ont été réalisés via des capteurs Enlite de chez Medtronic pour lesquels le patient est en aveugle de la glycémie (récepteur Ipro 2) ou via des capteurs « Free Style Libre » avec lesquels le patient voit ses glycémies à chaque scan et a accès à son historique. Nous vous présentons ici quelques exemples de ces enregistrements :

Patient 51 né le 15/11/2002.

Ce patient présente une insuffisance pancréatique externe. Il a bénéficié de sa première HGPO lors du bilan annuel de l'année de ses 10 ans, elle était alors normale. Un an plus tard, l'HGPO a mis en évidence une intolérance glucidique. Le patient est suivi depuis conjointement par l'équipe du CRCM et l'équipe d'endocrinologie pédiatrique, des conseils hygiéno-diététiques lui ont été donnés. A l'âge de 12 ans et demi, l'HGPO réalisée est en faveur d'un diabète lié à la mucoviscidose. Il n'y a pas d'insulinothérapie mise en place. L'HGPO un an après montre une intolérance glucidique. Pour son dernier bilan annuel, le choix de suivi a été de réaliser un enregistrement continu de la glycémie interstitielle avec un Free-Style-Libre (laboratoire Abbott). Les Figure 12, Figure 13, Figure 14 sont des extraits de cet enregistrement

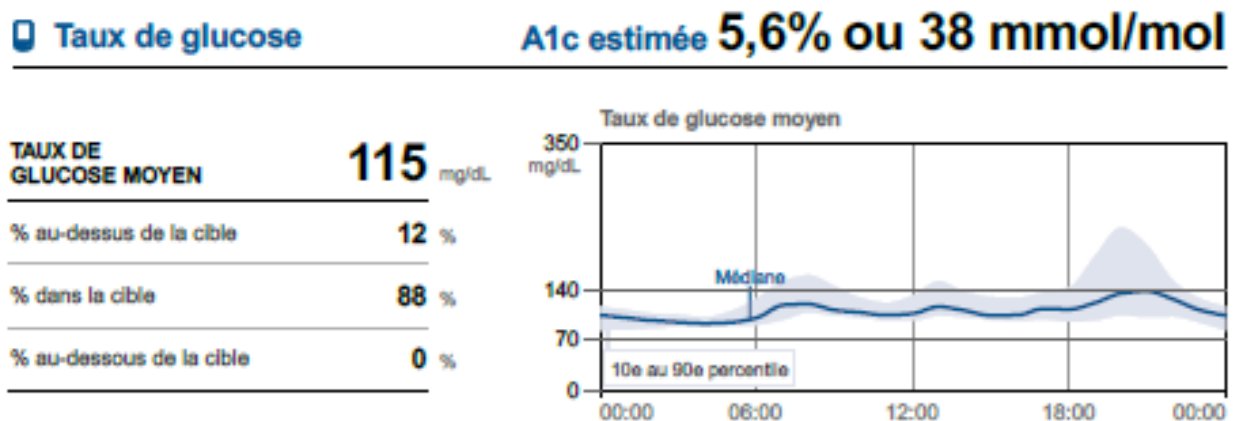


Figure 12: Extrait 1 de l'enregistrement continu de glycémie interstitielle du patient 51

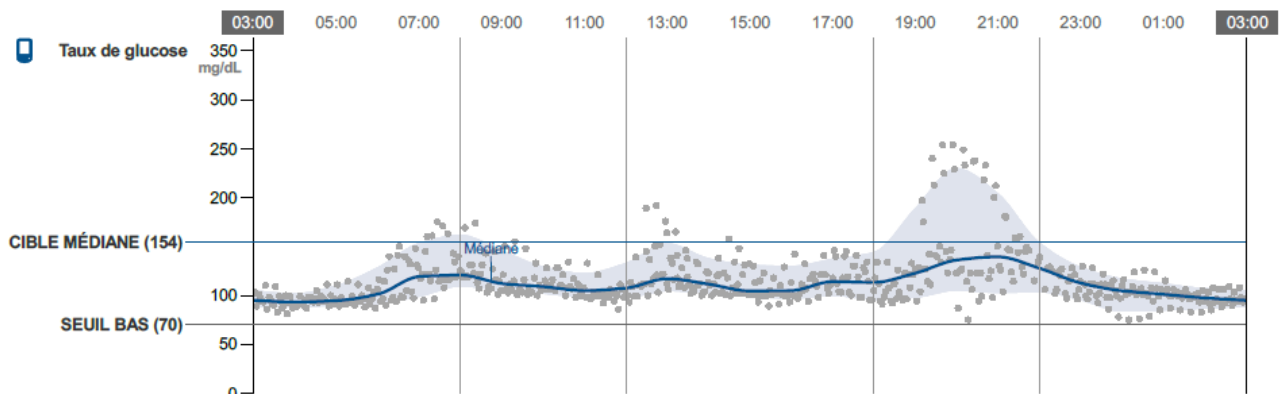


Figure 13 : Extrait 2 de l'enregistrement continu de glycémie interstitielle du patient 51

Ainsi ce jeune homme a passé 12% du temps d'enregistrement au-dessus de la valeur seuil de 140mg/dl. On peut voir des excursions glycémiques post-prandiales notamment le soir

nettement au-dessus de 200mg/dl. On note également des glycémies post-prandiales qui peuvent être basses autour de 70mg/dL.

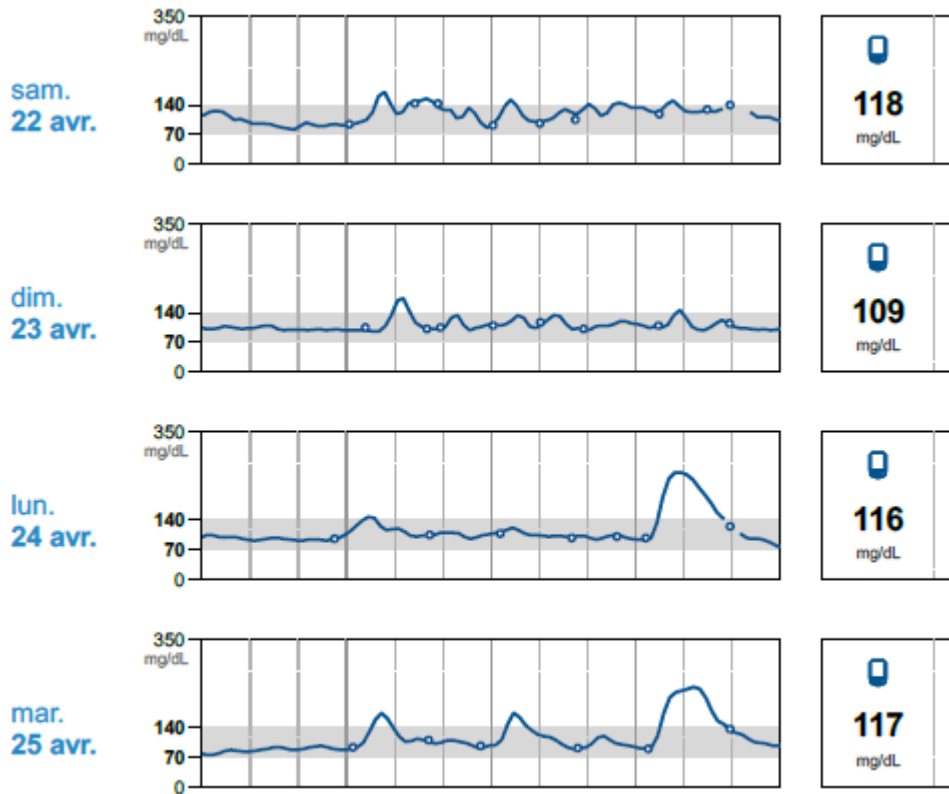


Figure 14: Extrait 3 de l'enregistrement continu de glycémie interstitielle du patient 51

Le profil glycémique est variable selon les jours. Un semainier alimentaire a été rempli simultanément. Les repas pris étaient équilibrés avec la prise de fibres à chaque repas. Les repas avec une excursion glycémique importante était un peu plus gras que les autres, la semaine suivante, le même repas pris en augmentant la prise de Créon a permis d'améliorer le profil. Il n'a pas été décidé de débiter une insulinothérapie.

Patient 64 né le 13/08/2002.

Ce patient a une sœur atteinte d'une mucoviscidose compliquée d'un diabète. Ce patient a bénéficié d'un dépistage annule par HGPO depuis ces 10ans. En 2016 à l'âge de 16 ans, l'HGPO est pathologique en faveur d'une intolérance glucidique pour la première fois. Un enregistrement continu de la glycémie interstitielle est réalisé pour compléter le bilan via un Free-Style-Libre. Les Figure 15, Figure 16, Figure 17 sont des extraits de cet enregistrement.

# Image instantanée

15 septembre 2016 - 28 septembre 2016 (14 jours)

**Taux de glucose**

**A1c estimée 5,8% ou 40 mmol/mol**

<b>TAUX DE GLUCOSE MOYEN</b>	<b>119</b> mg/dL
% au-dessus de la cible	19 %
% dans la cible	80 %
% au-dessous de la cible	1 %

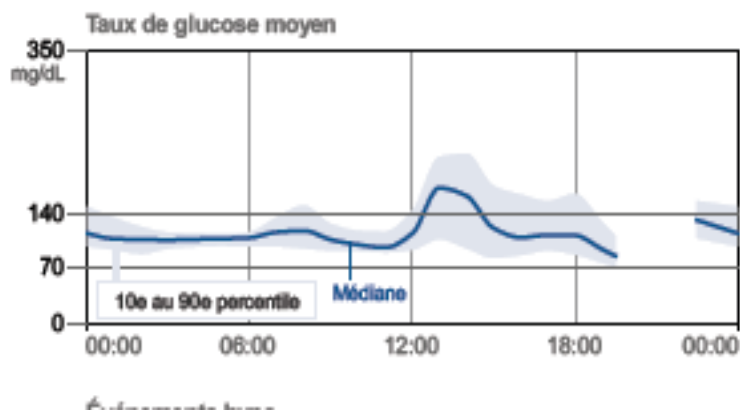


Figure 15 : Extrait 1 de l'enregistrement continu de glycémie interstitielle du patient 64

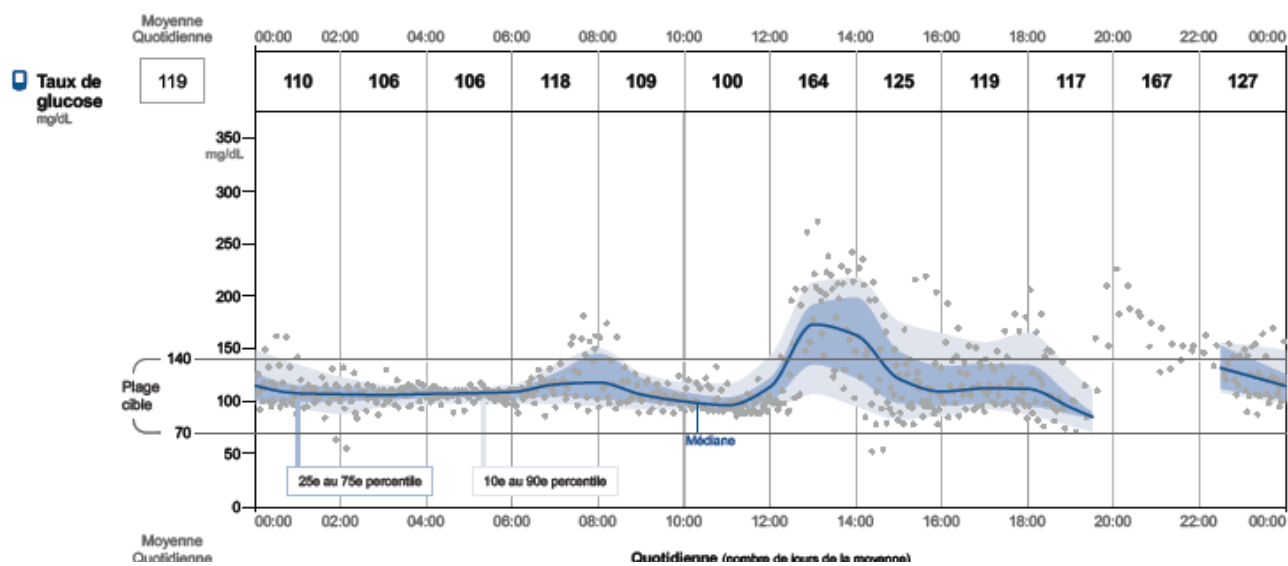


Figure 16 Extrait 2 de l'enregistrement continu de glycémie interstitielle du patient 64

SOURCE DES DONNÉES: FreeStyle Libre 2.2.9  
FreeStyle Libre 1.0

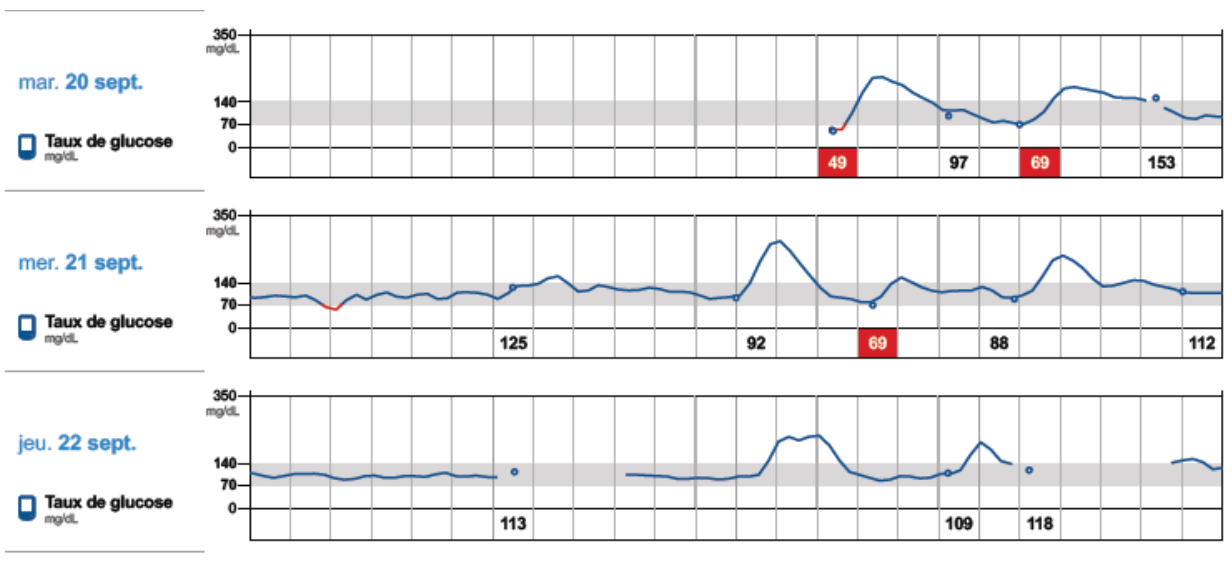


Figure 17: Extrait 3 de l'enregistrement continu de glycémie interstitielle du patient 64

Dans cet exemple le patient passe 19% de son temps d'enregistrement au-dessus de 140mg/dL. On note des excursions hyperglycémiques post-prandiales parfois au-delà de 200mg/dL. L'enregistrement met également en évidence des hypoglycémies. Il n'y a pas eu de décision d'insulinothérapie. Ce patient a été classé dans notre étude comme intolérant glucidique.

#### E. Circonstances de diagnostic des diabétiques

Nous avons donc dans notre cohorte 20 patients que nous avons classés comme diabétiques.

La Figure 18 présente la répartition des patients en fonction du critère diagnostique de diabète retenu.

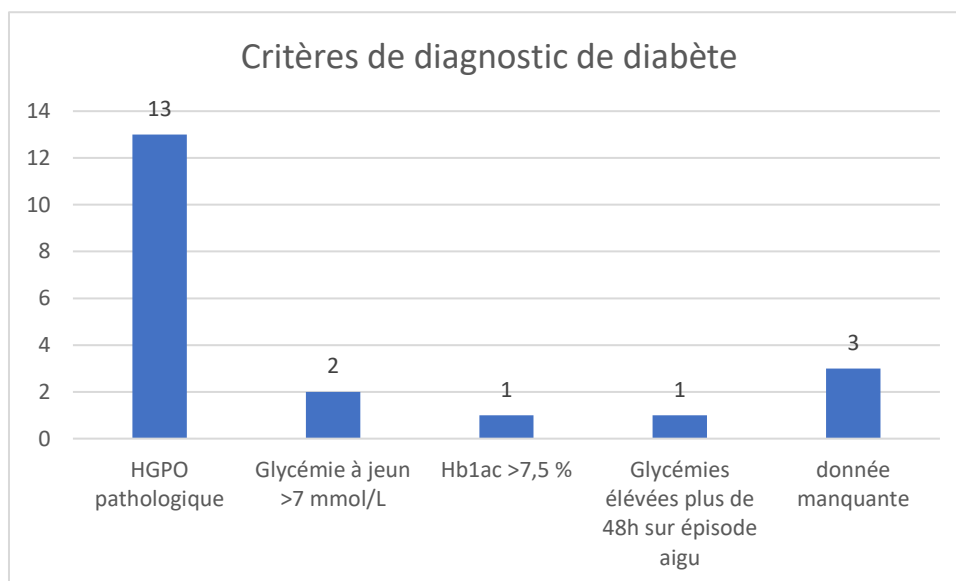


Figure 18 Critères de diagnostic des patients diabétiques

Trois patients sont déclarés diabétiques dans les courriers, mais les données de circonstances de la découverte sont manquantes.

1 patient a été diagnostiqué en métropole, il a été pris en charge postérieurement à la Réunion. Pour 1 patiente le diagnostic a été fait avant l'informatisation des dossiers, les données au diagnostic n'ont pas été retrouvées dans le dossier papier.

Enfin le dernier a bénéficié d'une insulinothérapie alors qu'il présentait des critères d'intolérance glucidique avec un déclin respiratoire et nutritionnel. Nous avons décidé de le classer comme diabétique au vu de ses besoins actuels en insuline et des excursions post-prandiale parfois supérieures à 2g/L sans avoir de date et de circonstances de découverte du stade diabète proprement dit précises.

L'âge moyen au diagnostic était de 18.3 ans, l'âge médian était de 16.2 ans [9.2 -34.9].

L'HbA1c moyen au diagnostic était de 6.28 % [5.41 – 7.9], 3 patients avaient une HbA1c supérieure à 6.5 % au diagnostic, 2 supérieure à 7 %.

3 patients présentaient une exacerbation au moment du diagnostic et 1 une aspergillose broncho-pulmonaire allergique sans corticothérapie générale. 2 patients recevaient une nutrition entérale nocturne.

Nous avons relevé dans les dossiers des signes cliniques chez 4 patients, 2 présentaient un syndrome polyuro-polydipsique, 1 patient avait un déclin respiratoire et 3 présentaient une mauvaise croissance pondérale ou une perte de poids dont 1 malgré la nutrition entérale. 1 patient présentait un retard statural.

## F. Prise en charge

### 1. Des diabétiques

Parmi les 20 patients diabétiques de notre cohorte, 3 patients reçoivent des antidiabétiques oraux, il s'agit dans les trois cas de repaglinide (sulfamides hypoglycémiants) à la dose de 2.5, 3 ou 6 mg/jour.

9 patients reçoivent de l'insuline. Les modalités d'insulinothérapie des patients sont présentées dans le Tableau 14.

Les 8 autres patients ne sont pas traités ni par insuline, ni par antidiabétiques oraux. Parmi ces patients on retrouve les 6 patients dont les critères de diabète n'ont pas été retrouvés aux dernières explorations. 1 autre a été traité par Repaglinide qui a finalement été arrêté après une HGPO normale .

Tableau 14 Détails des insulinothérapies par patient

Patients	Molécules DCI	Modalités d'administration	Dose en UI/j	Dose en UI/kg/jour	Part d'insuline basal (%)
3	Insuline Asparte	IVSE			
50	Insuline Glargine Insuline Asparte	Insuline basale + bolus avant nutrition	14	0.33	74
69	Insuline Glargine Insuline Asparte	Basal-bolus	12.5	0.43	48
70	Insuline Glargine Insuline Asparte	Basal-bolus	50	1.28	28
96	Insuline Détémir Insuline Glulisine	Pompe la semaine Basal-bolus le week-end	33	0.62	45
99	Insuline Glargine Insuline Lispro	Basal-bolus	38	0.61	47
105	Insuline Glargine Insuline Glulisine	Basal-bolus	63	1.01	38
106	Mélange insulines Umuline/Lispro 50% Insuline Lispro	Basal-bolus	47	0.88	39
108	Insuline Asparte	Injections pré-prandiales	64	0.80	0

*Insulines ultra rapides : Asparte : Novorapid® ; Glulisine : Apidra® ; Lispro : Humalog ®  
Insulines lentes : Détémir : Lévémir® ; Glargine : Lantus® ;  
Mélange : Umuline/Lispro 50% : Humalog mix 50 : mélange d'insuline NPH et insuline ultra-rapide avec 50% d'insuline ultra rapide*

La patiente 3 était suivie à la Réunion, elle a été transférée en métropole au cours du recueil de données. Elle était, aux dernières nouvelles, hospitalisée à l'hôpital Robert Debré en attente de greffe.

La dose moyenne d'insuline reçue est 0.74 UI/kg/jour.

## 2. Des intolérants

Notre cohorte compte 33 patients intolérants glucidiques.



Aucun intolérant glucidique n'est traité par insuline ou par antidiabétique oral. Une consultation diététique n'a été retrouvée en 2016 que chez 13 patients sur 33 patients.

Un patient classé actuellement comme diabétique avait commencé à être traité par insuline alors qu'il présentait des critères d'intolérance avec une mauvaise prise pondérale et une dégradation respiratoire.

## IV. Discussion

### A. Epidémiologie

Un des points forts de notre étude est l'exhaustivité des patients. On peut penser que l'ensemble des patients porteurs d'une mucoviscidose à la Réunion sont suivis dans un des deux CRCM, puisqu'une prise en charge extra-hospitalière est peu probable et qu'un suivi dans un autre centre est difficile du fait de l'éloignement de la Réunion. Notre cohorte comporte 117 patients, on peut donc estimer la prévalence de la mucoviscidose à la Réunion à 13.73 pour 100 000 habitants ce qui est cohérent avec les chiffres précédemment publiés <sup>9,90</sup>. Cependant, notre cohorte a la particularité d'être tronquée des patients les plus graves notamment adultes partis poursuivre leur prise en charge en métropole dans le cadre de projet de greffe.

Nous avons fait le choix de classer dans les groupes IGT et diabétiques les patients ayant présenté un jour ce statut même si une exploration postérieure a mis en évidence une meilleure tolérance. Nous avons vu que l'apparition d'une intolérance glucidique dans la mucoviscidose est un phénomène continu avec comme principal phénomène sous-jacent la perte de fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques. L'HGPO, même si elle reste l'examen de référence a des limites. Les capteurs de glycémie continus mettent en évidence des anomalies non détectées par les HGPO<sup>58,59</sup> Aussi, nous avons considéré qu'à partir du moment où un patient a présenté un trouble de la tolérance glucidique, cela signait une diminution de l'insulinosécrétion qui persiste. Ce même choix a été fait dans son étude par Jones <sup>80</sup>. De plus les recommandations internationales préconisent de considérer le début du diabète dès la première fois où les critères sont observés.<sup>19</sup>

La prévalence du diabète dans notre population est de 17 %, en considérant tous les patients ayant présenté une fois des critères de diabète. Ce chiffre est cohérent avec la prévalence nationale calculé à 18,4 % par le registre de Vaincre la Mucoviscidose de 2015<sup>7</sup>. Nous aurions toutefois pu nous attendre à une prévalence un peu plus faible dans notre cohorte du fait de l'absence des patients greffés, chez qui le diabète est plus fréquent et d'une cohorte plus jeune que la cohorte nationale.

La prévalence de l'intolérance glucidique est de 28.2%, soit plus d'un quart des patients .Ce chiffre est plus élevé que le celui publié par Lanng en 1994 dans sa cohorte danoise (13.7 % d'IGT sur 278 patients)<sup>30</sup>. Cette différence peut s'expliquer par une méthodologie différente

pour définir l'intolérance. Lanng a classé les patients comme intolérants sur la réalisation d'une seule HGPO, alors que nous avons considéré toutes les HGPO d'un patient.

## B. Facteurs de risques et conséquences sur la morbidité

### 1. Insuffisance pancréatique externe

Notre étude retrouve significativement plus d'insuffisants pancréatiques externes chez les diabétiques par rapport aux intolérants. Cette différence n'est pas retrouvée en comparant les diabétiques et les normo-tolérants, et comparant les normo-tolérants et les intolérants. Dans notre étude tous les diabétiques sont insuffisants pancréatiques externes. Notre étude retrouve des intolérants glucidiques chez des patients sans atteinte exocrine. Cette observation justifie donc le dépistage de l'intolérance glucidique chez tous les patients suivis pour une mucoviscidose même suffisants pancréatiques. C'est ce que préconisent les dernières recommandations internationales contrairement à ce que disaient les plus anciennes recommandations notamment dans le protocole national de diagnostic et de soin français datant de 2006.

### 2. Age

L'ensemble des études de la littérature retrouve une prévalence du diabète augmentant avec l'âge.<sup>7,18,31,34,36</sup> On note dans notre étude un groupe de diabétique légèrement plus vieux que les intolérants, eux-mêmes un peu plus vieux que les normo-tolérants, sans qu'il soit retrouvé une différence statistiquement significative, peut-être en raison d'un trop petit nombre de patients. L'augmentation de la proportion d'intolérants et de diabétiques selon les tranches d'âge croissantes est assez nette .

Sur 38 patients de plus de 18 ans, 13 sont diabétiques soit 34%, ce chiffre est également tout à fait cohérent avec celui du registre français de la mucoviscidose qui retrouve 35% de diabétiques chez les adultes. Sur la tranche d'âge 10-19ans, notre prévalence est de 14.5% soit un peu plus élevée que la prévalence nationale à 9.6%.<sup>7</sup>

### 3. Sexe, IMC, fonction respiratoire

Contrairement à de nombreuses autres études, nous ne retrouvons pas une plus mauvaise tolérance glucidique chez les femmes dans notre cohorte.

On note une tendance à un IMC plus bas chez les diabétiques sans différence significative.

Concernant la fonction respiratoire évaluée par VEMS et CVF en pourcentage pour l'âge, comme les variables précédentes, l'étude ne retrouve pas de différence significative selon le statut glucidique, même si la fonction respiratoire semble plus basse chez les diabétiques.

Ces différences non significatives peuvent probablement s'expliquer par le petit effectif de notre cohorte.

#### 4. Hépatopathie

Aucun lien entre hépatopathies et troubles de la tolérance glucidique n'apparaît dans notre étude mais l'effectif d'hépatopathie est très faible dans la cohorte réunionnaise ne permettant probablement pas une puissance suffisante pour détecter un lien.

#### 5. Antécédents de diabète et puberté

La principale limite de notre étude est le caractère rétrospectif du recueil avec de nombreuses données manquantes. Cette limite concerne en outre les antécédents familiaux de diabète qui sont peu renseignés dans les dossiers. Cela nous intéresse plus particulièrement à la Réunion, où la prévalence du diabète de type 2 est plus importante qu'en métropole <sup>94</sup>, y compris dans la cohorte pédiatrique <sup>95</sup>. De la même façon, qu'il existe des gènes spécifiques pour certaines pathologies à la Réunion, on pourrait suspecter la présence de gènes de prédisposition au diabète de type 2 de façon plus fréquente voire spécifique à la Réunion. Ainsi les patients réunionnais pourraient être plus à risque de développer un diabète lié à la mucoviscidose s'ils présentent également des prédispositions génétiques au diabète de type 2.

Nous avons voulu nous interroger sur un lien entre puberté et tolérance glucidique mais le stade de Tanner était peu renseigné dans les dossiers. De même les évaluations diététiques en regard des HGPO étaient peu renseignées. La variable inclusion dans un protocole de recherche concernait trop peu de patients pour être pertinent.

#### 6. Influence de Y122X

Nous sommes interrogés sur l'influence possible de la mutation réunionnaise Y122X sur la tolérance glucidique. La mutation Y122X est une mutation de classe I du fait de l'apparition d'un codon stop très précocement dans la séquence nucléotidique. Aussi nous aurions pu nous attendre à un effet délétère de cette mutation quant à la tolérance glucidique.

On retrouve un âge significativement plus bas chez les patients porteurs d'au moins une mutation Y122X. Ceci n'avait pas été mis en évidence dans l'étude de Flodrops <sup>90</sup>. Pour

expliquer cela, nous pouvons émettre l'hypothèse suivante : les patients porteurs d'Y122X les plus vieux ne sont plus suivis à la Réunion.

Notre étude ne retrouve pas de lien entre le fait d'être hétérozygote ou homozygote pour Y122X et le statut glycémique. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cela, les patients Y122X étant plus jeunes, les troubles de la tolérance glucidique ne sont pas encore apparus, l'effectif de la cohorte n'est pas suffisant pour mettre en évidence le lien ou le lien n'existe pas.

#### 7. Facteurs de risque liés à une HGPO pathologiques

Sur l'analyse sur les facteurs de risque liés à une HGPO pathologique, nous sommes heurtés à un problème de comparabilité des données. En effet nous avons des données répétées pour des individus mais dont le nombre variait selon les individus. Ainsi, nos tests auraient également mesuré la différence liée aux individus dont certains auraient peser davantage. Nous risquons donc de conclure une relation à tort. C'est pour cela que nous avons choisi de réaliser une analyse avant/après avec une perte de données et donc de puissance. Le recueil rétrospectif type registre non contrôlé n'est pas le plus pertinent pour répondre à la question des facteurs de risque liés à une HGPO, une étude prospective contrôlée serait plus appropriée.

#### C. Dépistage

Près d'un tiers de notre cohorte n'a jamais eu d'explorations quant à sa tolérance glycémique en dehors de glycémies ou d'HbA1c, il s'agit essentiellement des enfants de moins de 10 ans qui ne sont pas encore concernés par le dépistage selon les recommandations internationales. Cependant, on retrouve des intolérances glucidiques chez les moins de 10 ans, et une de nos patientes diabétiques avait été diagnostiquée diabétique à 9 ans. Pour cette patiente, on retrouve un contexte très particulier de puberté précoce, d'antécédents familiaux de diabète lié à la mucoviscidose chez un frère et une sœur et de diabète chez les parents : diabète de révélation gestationnelle chez la mère à 30 ans avec poursuite d'une insulinothérapie et diabète de type 2 chez le père. Il n'a pas été retrouvé dans le dossier de dosages des anticorps du diabète de type 1.

La plupart des patients de la cohorte ont bénéficié de leur première HGPO autour de l'âge de 10 ans. Les données, notamment issues, de la partie adulte du CRCM sont à prendre avec beaucoup de précaution au vu des données manquantes pour les patients les plus âgés et parce que les recommandations de dépistage ont évolué au cours de ces dernières décennies. Notre

recueil qui se voulait exhaustif pour les HGPO a pu passer à côté d'HGPO réalisées en externe. La grande majorité des patients de plus de 10 ans ont été explorés sur le plan glucidique, les pratiques globalement observées lors du recueil suivent les recommandations soit françaises de 2006 soit plus récentes émises par l'ADA et l'ISPAD en 2014.

L'utilisation des nouveaux moyens diagnostiques est émergente, elle permet d'avoir des mesures « en vie réelle », de dépister des excursions notamment post-prandiales non détectées par l'HGPO et des hypoglycémies. Ces moyens peuvent être également mieux acceptés par les patients notamment avec le Free Style Libre® ne nécessitant pas de réaliser des glycémies capillaires de calibration. Les systèmes permettant aux patients de visualiser les glycémies rendent possible une prise de conscience des patients qui voient leurs glycémies augmenter en post-prandiale. Cependant ces nouveaux systèmes apportent des données que nous ne savons pas encore complètement interpréter, et des études pour déterminer les seuils diagnostiques et les critères de prise en charge de ces données seront nécessaires pour optimiser leur utilisation.

La plupart des diabètes ont été diagnostiqués via la réalisation d'HGPO, la majorité des patients étaient asymptomatiques ce qui rejoint les données publiées<sup>18,19</sup>. Dans son étude prospective sur 191 patients, Lannig décrit des circonstances de diagnostic similaires aux nôtres avec 15 patients sur 45 diagnostiqués diabétiques qui présentaient des signes cliniques dont l'exacerbation d'une infection pulmonaire pour lesquels l'HGPO a confirmé le diagnostic et le reste pour lesquels c'est la réalisation d'une HGPO systématique qui fait le diagnostic. On note cependant que la part de patients symptomatiques est plus importante, cela tient sans doute aux signes cliniques retenus, puisque nous n'avons pas retenu l'exacerbation comme signes cliniques. Dans cette étude datant de 1995, pour les patients non symptomatique l'HGPO était répétée pour confirmer le diagnostic<sup>18</sup>.

Nous sommes interrogées sur l'intérêt des données intermédiaires dans les HGPO (c'est-à-dire les glycémies à 30,60 et 90 minutes après l'ingestion du glucose), comme le propose Hameed pour définir des stades d'insulinopénie<sup>20</sup>. Les données intermédiaires ne sont interprétées que de façon exceptionnelle, elles ne sont même pas forcément mesurées. Si les valeurs intermédiaires permettent de détecter des stades très précoces d'insulinopénie, à l'heure actuelle il n'existe pas de données qui indiquent s'il faut et comment prendre en charge ces stades très précoces d'insulinopénie. Le fait de ne pas tenir compte des valeurs intermédiaires de l'HGPO n'a donc pas d'impact thérapeutique sur notre cohorte.

La réalisation d'un bilan de découverte avec notamment la recherche des auto-anticorps du diabète de type 1 n'a été retrouvé que chez trois patients diabétiques. Réaliser ce bilan peut avoir un intérêt puisque que les patients avec des auto-anticorps ont des besoins en insuline plus élevés et un risque plus important d'hypoglycémies et d'acidocétoses <sup>26</sup>.

#### D. Prise en charge

Dans notre étude, 12 patients diabétiques sont traités soit par repaglinide soit par insuline. La dose d'insuline moyenne est plus basse que celle rencontrée dans les diabètes de type 1. On note des schémas variés dépendant des besoins du patients et probablement des habitudes des praticiens. Comme dans les études sur le sujet, on note que l'utilisation de la pompe reste très minoritaire (un patient) dans notre cohorte. Les nouvelles insulines annoncées par les laboratoires telles qu'une insuline glargine (lente) avec une durée d'action de 36 h et un profil plus plat ou une insuline asparte plus rapide avec un pic d'action plus court pourraient permettre d'éviter les hypoglycémies.

3 patients sont traités par antidiabétiques oraux, bien que les recommandations les plus récentes préconisent l'utilisation exclusive de l'insuline. Pour un patient le traitement par antidiabétique oral a été introduit il y a longtemps et a montré empiriquement son efficacité, puisque lorsque le traitement a été suspendu, l'HbA1c est remontée, puis a rediminué à sa reprise. Son action sur la corpulence ou la fonction respiratoire est difficilement évaluable. Un des autres patients traités par antidiabétique oral est le patient greffé dont la prise en charge s'inscrit dans une démarche palliative.

On note qu'aucun des patients présentant une intolérance n'est traité autrement que par des règles hygiéno-diététiques. Le recueil concernant les consultations diététiques reposait sur la présence de la mention d'une consultation dans un courrier ou la trace informatique d'une consultation réalisée. Les patients présentant une mucoviscidose sont généralement suivis sur le plan diététique depuis leur petite enfance. Aussi, nous ignorons si les consultations réalisées l'étaient dans un cadre systématique ou dans celui de l'intolérance et si les diététiciens connaissaient le statut d'intolérants glucidiques des patients lors de leurs entretiens. Actuellement, il n'existe aucune recommandation concernant la prise en charge et les indications de début de traitement médicamenteux chez les intolérants glucidiques. Au vu des études mettant en évidence des dégradations respiratoires ou nutritionnelles précoces, la question légitime est de savoir comment prendre en charge ces patients.

Toutes ces observations mettent en exergue la difficulté qui existent à prendre en charge ces patients que ça soit les patients intolérants du fait du manque de recommandations ou les diabétiques avec la difficulté à traiter les patients selon les bonnes pratiques. Les objectifs de la prise en charge et de l'insulinothérapie dans le diabète et les troubles de la glycémie lié à la mucoviscidose sont comme tout diabète la limitation des complications microvasculaires mais surtout le maintien d'une fonction respiratoire et d'un état nutritionnel correctes<sup>11</sup>. La mise en place d'une insulinothérapie peut être difficile chez des patients présentant une mucoviscidose, il s'agit de soins contraignants venant s'ajouter aux soins déjà lourds à visée respiratoire. Aussi, il semble que la décision de débiter une insulinothérapie doit être discutée de façon pluridisciplinaire pour prendre en compte le patient dans sa globalité (aspects métaboliques, infectieux, respiratoires et psychologiques du patient).

Le point essentiel de l'éducation thérapeutique n'a pas été étudié dans notre travail. Les patients suivis pour mucoviscidose et leurs familles bénéficient d'éducation thérapeutique par les équipes pluridisciplinaires dès le début de leur prise en charge. Cependant les compétences spécifiques de l'éducation thérapeutique du diabète sont le plus souvent portées par des équipes différentes qui n'ont pas les compétences et les moyens spécifiques à la prise en charge des patients porteurs d'une mucoviscidose. Un des enjeux de la prise en charge de ces patients réside probablement dans l'échange de compétences entre ces équipes spécialisées chacune dans leur domaine.



## V. Conclusion et perspectives

Grâce à un recueil exhaustif dans la cohorte de 117 patients suivis pour mucoviscidose sur l'île de la Réunion, nous avons décrit les troubles de la tolérance glucidique dans la mucoviscidose à la Réunion. Notre étude retrouve une prévalence de 17 % de diabétiques dans la population atteinte de mucoviscidose à la Réunion ce qui est proche de la prévalence nationale. L'étude n'a pas permis de mettre en évidence une influence de la mutation Y122X spécifiquement réunionnaise dans l'apparition de troubles de la tolérance glucidique. Les recommandations de dépistage et de traitement sont globalement suivies. L'essor des nouvelles technologies en diabétologie ouvrent des nouvelles perspectives pour des diagnostics plus précoces, le repérage des hypoglycémies et l'amélioration des prises en charge.

Ce travail a permis de nous interroger sur nos pratiques et d'ouvrir des pistes d'amélioration pour la prise en charge de ces patients. La collaboration entre les équipes des CRCM et les équipes de diabétologie est nécessaire pour décider du moment opportun pour débiter une insulinothérapie et pourrait permettre d'améliorer l'éducation thérapeutique des patients.

## **Bibliographie**

1. Orphanet: Mucoviscidose.  
[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=49&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Mucoviscidose&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Mucoviscidose&title=Mucoviscidose&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=49&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mucoviscidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Mucoviscidose&title=Mucoviscidose&search=Disease_Search_Simple).  
Accessed November 8, 2016.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ.  
Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992.
3. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Cutting GR.  
CFTR-Related Disorders.  
In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>. Accessed November 8, 2016.
4. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL.  
Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am*. 2016 ; 63(4):599-615. doi:10.1016/j.pcl.2016.04.004.
5. De Boeck K.  
Cystic fibrosis : terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006; 61(7) : 627-635.  
doi:10.1136/thx.2005.043539.
6. Association Française pour le Dépistage et la Prévention du Handicap de l'Enfant.  
*Bilan d'activité 2015*. AFDPE; 2015.
7. Bellis G, Dehillotte C, Lemonnier L.  
*Registre Français de La Mucoviscidose – Bilan Des Données 2015. Vaincre La Mucoviscidose et Institut National d'études Démographiques (Ined) Paris, Mars 2017. Vaincre la Mucoviscidose ; 2016.*
8. Haute autorité de santé.  
*Le Dépistage Néonatal Systématique de La Mucoviscidose En France : Etat Des Lieux et Perspectives Après 5 Ans de Fonctionnement ; 2009.*
9. Bellis G, Dehillotte C, Lemonnier L.  
*Registre Français de La Mucoviscidose – Bilan Des Données 2014. Vaincre La Mucoviscidose et Institut National d'études Démographiques (Ined) Paris, Mars 2016. Vaincre la Mucoviscidose; 2016.*
10. Prentice B, Hameed S, Verge CF, Ooi CY, Jaffe A, Widger J. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes : current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(7):799-811. doi:10.1080/17476348.2016.1190646.
11. Kelly A, Moran A.  
Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):318-331.  
doi:10.1016/j.jcf.2013.02.008.

12. Nathan BM, Laguna T, Moran A.  
Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(4):335-341. doi:10.1097/MED.0b013e32833a780d.
13. Ntimbane T, Comte B, Mailhot G, et al.  
Cystic fibrosis-related diabetes: from CFTR dysfunction to oxidative stress. *Clin Biochem Rev.* 2009;30(4):153.
14. Olivier AK, Yi Y, Sun X, et al.  
Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3755-3768. doi:10.1172/JCI60610.
15. Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, et al.  
Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study: Insulin secretion following CFTR correction. *Pediatr Diabetes.* 2013; 14(6):417-421. doi:10.1111/pedi.12026.
16. Hillman M, Eriksson L, Mared L, Helgesson K, Landin-Olsson M.  
Reduced levels of active GLP-1 in patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus. *J Cyst Fibros.* 2012;11(2):144-149. doi:10.1016/j.jcf.2011.11.001.
17. Kuo P, Stevens JE, Russo A, et al.  
Gastric Emptying, Incretin Hormone Secretion, and Postprandial Glycemia in Cystic Fibrosis—Effects of Pancreatic Enzyme Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):E851-E855. doi:10.1210/jc.2010-2460.
18. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B.  
Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis : five year prospective study. *Br Med J.* September 1995.
19. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL.  
Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents: Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(S20):65-76. doi:10.1111/pedi.12178.
20. Hameed S, Jaffé A, Verge CF.  
Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD)-The End Stage of Progressive Insulin Deficiency. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(8):747-760. doi:10.1002/ppul.21495.
21. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, et al.  
Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(1):53-59.
22. Mohan K, Miller H, Dyce P, et al.  
Mechanisms of glucose intolerance in cystic fibrosis. *Diabet Med.* 2009;26(6):582-588. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02738.x.
23. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al.  
Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes.* 1994;43(8):1020–1026.
24. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al.  
Comparison of Cystic Fibrosis-Related Diabetes With Type 1 Diabetes Based on a

- German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2013;36(4):879-886. doi:10.2337/dc12-0807.
25. Konrad K, Scheuing N, Badenhoop K, et al. Cystic fibrosis-related diabetes compared to type 1 and type 2 diabetes in adults: CFRD in adulthood. *Diabetes Metab Res Rev*. May 2013. doi:10.1002/dmrr.2429.
  26. Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, et al. Does  $\beta$ -Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1338-1344. doi:10.2337/dc16-0020.
  27. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2009;52(9):1858-1865. doi:10.1007/s00125-009-1436-2.
  28. Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes*. 2013;62(10):3627-3635. doi:10.2337/db13-0510.
  29. Langg S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr*. 1993;82(2):150-154.
  30. Langg S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr*. 1994;83(1):72-77.
  31. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631. doi:10.2337/dc09-0586.
  32. Adler AI, Shine BSF, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic Determinants and Epidemiology of Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1789-1794. doi:10.2337/dc08-0466.
  33. Rana M, Munns CF, Selvadurai HC, et al. Increased detection of cystic-fibrosis-related diabetes in Australia. *Arch Dis Child*. 2011;96(9):823-826. doi:10.1136/adc.2010.208652.
  34. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 2005;146(5):681-687. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.039.
  35. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988;112(3):373-377.
  36. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in Cystic Fibrosis: Multicenter Screening Results Based on Current Guidelines. Hartl D, ed. *PLoS ONE*. 2013 ;8(12):e81545. doi:10.1371/journal.pone.0081545.

37. Geffner ME, Lippe BM, Kaplan SA, et al.  
Carbohydrate tolerance in cystic fibrosis is closely linked to pancreatic exocrine function. *Pediatr Res*. 1984;18(11):1107-1111. doi:10.1203/00006450-198411000-00011.
38. Soave D, Miller MR, Keenan K, et al.  
Evidence for a Causal Relationship Between Early Exocrine Pancreatic Disease and Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes*. 2014;63(6):2114-2119. doi:10.2337/db13-1464.
39. Herrmann U, Dockter G, Lammert F.  
Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):585-592. doi:10.1016/j.bpg.2010.08.003.
40. Rowland M, Gallagher CG, Ó'laoide R, et al.  
Outcome in cystic fibrosis liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):104–109.
41. White H, Pollard K, Etherington C, et al.  
Nutritional decline in cystic fibrosis related diabetes: The effect of intensive nutritional intervention. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):179-185. doi:10.1016/j.jcf.2008.12.002.
42. Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, et al.  
Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation : CF, diabetes and lung transplant. *Clin Transplant*. 2005;19(6):773-778.  
doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00420.x.
43. Organisation Mondiale de la Santé.  
*Rapport Mondial Sur Le Diabète*. 2016. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/254648>.  
Accessed May 6, 2017.
44. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC.  
Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents: Definition, epidemiology, and classification of diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):4-17. doi:10.1111/pedi.12186.
45. American Diabetes Association.  
Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32(Supplement\_1):S62-S67. doi:10.2337/dc09-S062.
46. American Diabetes Association.  
Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement\_1):S8-S16. doi:10.2337/dc15-S005.
47. Haute autorité de santé.  
Mucoviscidose. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2006
48. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complication*.  
Organisation Mondiale de la Santé; 1999.

49. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al.  
Early Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis Are Preceded by Poor Weight Gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2):221-226. doi:10.2337/dc09-1492.
50. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A.  
Elevation of 1-Hour Plasma Glucose During Oral Glucose Tolerance Testing Is Associated With Worse Pulmonary Function in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. 2011;34(2):292-295. doi:10.2337/dc10-1604.
51. Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A.  
HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2000;23(1):126.
52. Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al.  
HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):251-257. doi:10.1016/j.jcf.2015.03.013.
53. Widger J, Hameed S, Ooi CY, Verge C.  
Using HbA1c as a screening tool for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):263-264. doi:10.1016/j.jcf.2015.10.009.
54. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al.  
Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697-2708. doi:10.2337/dc10-1768.
55. O’Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A.  
Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:43-50. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00587.x.
56. O’Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, et al.  
Validation of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis: A prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1020-1022. doi:10.2337/dc08-1925.
57. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT.  
Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1940-1941.
58. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Sweezey N, Daneman D.  
Continuous Glucose Monitoring in Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3):396-398. doi:10.1016/j.jpeds.2005.05.004.
59. Khammar A, Stremler N, Dubus J-C, Gross G, Sarles J, Reynaud R.  
Holter glycémique et dépistage du diabète chez l’enfant atteint de mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 2009;16(12):1540–1546.
60. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, et al.  
Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):478-484. doi:10.1016/j.jcf.2013.11.005.

61. Moreau F, Weiller M, Rosner V, et al.  
Continuous Glucose Monitoring in Cystic Fibrosis Patients According to the Glucose Tolerance. *Horm Metab Res.* 2008;40(07):502-506. doi:10.1055/s-2008-1062723.
62. Milla CE, Warwick WJ, Moran A.  
Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3):891–895.
63. Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C.  
Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 1992;151(9):684–687.
64. Koch C, Rainisio M, Madessani U, et al.  
Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: Data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32(5):343–350.
65. Kerem E, Viviani L, Zolin A, et al.  
Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur Respir J.* 2014;43(1):125-133. doi:10.1183/09031936.00166412.
66. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al.  
Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;6(2):101-109. doi:10.1016/j.jcf.2006.03.009.
67. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, et al.  
Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1223-1225. doi:10.1002/ppul.21127.
68. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E.  
Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand.* 1978;67(1):33-37.
69. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose Tolerance and Insulin Secretion, Morbidity, and Death in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr.* 2008;152(4):540-545.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.025.
70. Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI.  
Diabetes as a Determinant of Mortality in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care.* 2010;33(2):311-316. doi:10.2337/dc09-1215.
71. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al.  
Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases: Diabetes before and after lung transplantation. *Diabet Med.* 2012;29(8):e159-e162. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03676.x.
72. Hofer M, Schmid C, Benden C, et al.  
Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros.* 2012;11(2):131-136. doi:10.1016/j.jcf.2011.10.005.

73. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al.  
Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1056–1061.
74. Cystic Fibrosis Trust, Cystic Fibrosis Trust.  
*Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus*.  
Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2004.
75. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M.  
Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr*. 2001;90(5):515–519.
76. Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C.  
Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr*. 1994;83(8):849–853.
77. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD.  
Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child*. 2002;87(5):430–431.
78. Rolon MA, Benali K, Munck A, et al.  
Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr*. 2001;90(8):860–867.
79. Drummond RS, Ross E, Bicknell S, Small M, Jones GC.  
Insulin therapy in patients with cystic fibrosis related diabetes mellitus: benefit, timing of initiation and hypoglycaemia. *Pract Diabetes Int*. 2011;28(4):177–182.
80. Jones GC, Sainsbury CAR.  
A Practical Approach to Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis. *Diabetes Ther*. 2016;7(4):611–620. doi:10.1007/s13300-016-0205-8.
81. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al.  
One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(3):162–167. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00451.x.
82. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R.  
Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):174–178. doi:10.1016/j.jcf.2008.12.001.
83. Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein M, et al.  
Why is insulin pump treatment rarely used in adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes?: Insulin pump therapy in CFRD. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):10–15. doi:10.1111/pedi.12158.
84. Onady GM, Stolfi A.  
Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub4.



85. Hayes Jr D, McCoy KS, Sheikh SI. Resolution of Cystic Fibrosis–related Diabetes with Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(5):590–591.
86. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes: Glycemic control. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(S20):102-114. doi:10.1111/pedi.12190.
87. Checking Your Blood Glucose (Blood Sugar) : American Diabetes Association®. <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/checking-your-blood-glucose.html>. Accessed May 14, 2017.
88. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Hodson ME, Geddes DM, Baker EH. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(1):27-31. doi:10.1016/j.jcf.2005.09.001.
89. Population de 1968 à 2016 | Insee. [https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012713#tableau-TCRD\\_004\\_tab1\\_departements](https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012713#tableau-TCRD_004_tab1_departements). Accessed May 14, 2017.
90. Flodrops H, Renouil M, Lesure F, et al. Aspects cliniques et spécificités génétiques de la mucoviscidose à l’île de la Réunion. *Arch Pédiatrie.* 2003;10(11):955-959. doi:10.1016/j.arcped.2003.09.008.
91. Cartault F, Steffann J, Vidaud D, et al. Detection of more than 91% cystic fibrosis mutations in a sample of the population from Reunion Island and identification of two novel mutations (A309G, S1255L) and one novel polymorphism (L49L). *Clin Genet.* 1998;54(5):437-439.
92. Bienvenu T, Viel M, Leroy C, Cartault F, Lesure JF, Renouil M. Spectrum of CFTR Mutations on Reunion Island: Effect of Neonatal Screening. *Hum Biol.* 2005;77(5):705-714. doi:10.1353/hub.2006.0002.
93. Body Mass Index (BMI) and Z-Score Calculation in Children. <https://zscore.research.chop.edu/result.php>. Accessed May 15, 2017.
94. Favier F, Jaussent I, Moullec NL, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Réunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(3):234-242. doi:10.1016/j.diabres.2004.07.013.
95. Tezier A. Diabète à l’âge pédiatrique à la Réunion : description des caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des enfants et adolescents au moment du diagnostic. Thèse Med ,Université de Bordeaux, 2016.

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## **Résumé : Etude de la tolérance glucidique dans la cohorte réunionnaise de patients porteurs de la mucoviscidose**

**Introduction :** Les troubles de la tolérance glucidique sont une des complications les plus fréquentes de la mucoviscidose. Ils augmentent avec l'espérance de vie des patients. Ils altèrent l'état nutritionnel et la fonction respiratoire des patients, augmentent la mortalité. A l'île de la Réunion, la mucoviscidose a une prévalence plus importante que la prévalence nationale, avec des spécificités génétiques. **Objectif :** décrire la cohorte de patients porteurs d'une mucoviscidose à la Réunion sur le plan des troubles de la tolérance glucidique. **Méthode :** Une étude observationnelle, rétrospective a inclus exhaustivement les patients suivis pour mucoviscidose dans les 2 centres de référence de la Réunion entre septembre 2016 et mars 2017. Leur statut glycémique a été déterminé à partir de leurs hyperglycémies provoquée per os (HGPO). **Résultats :** 117 patients ont été inclus, dont 52 femmes, âgés de 0 à 56 ans (âge moyen 14.59 ans). La prévalence de la mucoviscidose est estimée à 13.73 pour 100 000 personnes. 20 patients (17.1%) présentent un diabète lié à la mucoviscidose, 33 (28.2%) une intolérance glucidique, 28 (23.9%) sont normotolérants. 34% des plus de 18 ans sont diabétiques. Y122X est une mutation de classe 1 spécifiquement réunionnaise, 43 patients (36.75%) en sont porteurs. Il n'a pas été retrouvé d'influence de Y122X sur la tolérance glucidique. 36 patients (30.8%) n'ont pas bénéficié d'HGPO du fait de leur jeune âge. L'âge moyen au diagnostic de diabète était de 18.3ans [9.2-34.9]. 9 patients diabétiques recevaient de l'insuline, 3 des sulfamides. Aucun des 33 intolérants ne recevaient d'insuline ou de sulfamides. Quelques patients ont bénéficié d'un enregistrement continu de la glycémie à visée diagnostique ou thérapeutique. **Conclusion :** La prévalence du diabète liée à la mucoviscidose à la Réunion est proche de la prévalence nationale malgré une génétique spécifique. L'utilisation des nouvelles technologies en diabétologie ouvre de nouvelles perspectives.

---

## **Abstract : Study of glucose tolerance in a cystic fibrosis cohort in Reunion Island**

**Objective:** Reunion Island, a French overseas territory of 852,000 inhabitants, has a higher prevalence of cystic fibrosis than French national prevalence, with specific genetic characteristics. The objective was to describe a cohort of patients with cystic fibrosis, in Reunion Island, in terms of their glucose tolerance disorders. **Methods :** An observational, retrospective study included exhaustively patients with cystic fibrosis disease managed in 2 reference centers , in Reunion Island, between September 2016 and March 2017. Their glucose tolerance profile was determined by using their Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). **Results:** 117 patients were included, including 52 women, aged 0-56 years (mean age 14.59 years). The prevalence of cystic fibrosis is estimated at 13.73 per 100,000 people. 20 patients (17.1%) have cystic fibrosis-related diabetes, 33 (28.2%) have impaired glucose tolerance (IGT), 28 (23.9%) had normal glucose tolerance (NGT), 34% of those over 18 years are were patients with diabetes. Y122X is a mutation of class 1 specific to the island, 43 patients (36.75%) were carriers of that mutation. There was no relationship between the mutation Y122X and glucose tolerance. There was no relationship between of Y122X on carbohydrate tolerance. 36 patients (30.8%) did not had an OGTT because of their young age. The mean age at diagnosis of diabetes was 18.3 years [9.2-34.9], 9 patients with diabetes were on insulin injection and 3 were on hypoglycaemic sulfonamide. None of the 33 patients, with impaired glucose tolerance, were on insulin or hypoglycaemic sulfonamide. Some patients received continuous glucose monitoring for diagnostic and therapeutic purposes. **Conclusion:** The prevalence of cystic fibrosis-related diabete ,in Reunion Island, was close to the French national prevalence, despite having a genetic specific population. The use of new technologies in diabetes opens new perspectives

---

Mots Clés : Diabète, Mucoviscidose, Diabète lié à la mucoviscidose, Ile de la Réunion, Intolérance glucidique.

Key Words : Diabete, Cystic Fibrosis, Cystic-Fibrosis-related-Diabetes, Reunion Island, Impaired glucose tolérance